

ฉบับนี้ใช้เฉพาะในห้องสมุดเท่านั้น
หากต้องการยืมโปรดใช้ฉบับอื่น

รายงานการทบทวนเอกสารทางวิชาการ
ชุดโครงการ เรื่อง วัณโรค

หัวเรื่อง

วัณโรคชนิดดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) คุกคามประเทศไทยจริงหรือ?
: ผลการทบทวนรายงานการวิจัย 55 เรื่อง ระหว่างพ.ศ. 2511-2541

โดย

แพทย์หญิงเพชรวรรณ พึ่งรัศมี
รองศาสตราจารย์ นายแพทย์วีระศักดิ์ จงสู่วิวัฒน์วงศ์

ได้รับทุนสนับสนุนจาก
สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)
ร่วมกับ
ทุนเมธีวิจัยอาวุโสสำหรับ
รองศาสตราจารย์ นายแพทย์วีระศักดิ์ จงสู่วิวัฒน์วงศ์
และทุนโครงการปริญาเอกกาญจนาภิเษก
สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)



ห้องสมุดสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข

ISBN 974-605-978-5

กรกฎาคม 2542

WF
200
พ256ว
2542
ฉ1

เลขหมู่	
เลขทะเบียน	H60540 ก1
วันที่	20 เดือน พ ปี 42

วัณโรคชนิดดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) คุกคามประเทศไทยจริงหรือ?
: ผลการทบทวนรายงานการวิจัย 55 เรื่องระหว่างพ.ศ. 2511-2541

สารบัญ

บทคัดย่อสำหรับผู้บริหาร	1
บทนำ	4
ตัวย่อและคำจำกัดความที่ใช้ในรายงานการทบทวน.....	5
ความสำคัญของปัญหาเชื้อวัณโรคดื้อยา.....	6
1 ความสำคัญของเชื้อวัณโรคชนิดดื้อยา	6
1.1 ผลของการพบเชื้อดื้อยาต่อผลการรักษา	6
1.2 ปัญหาของการรักษาวัณโรคชนิดดื้อยา.....	7
1.3 ผลกระทบต่อนโยบายและระบบมาตรฐานสำหรับการรักษา วัณโรค	9
คำจำกัดความของเชื้อวัณโรคชนิดดื้อยา และวิธีการทดสอบ.....	9
2 คำจำกัดความของเชื้อวัณโรคชนิดดื้อยา.....	9
2.1 วัณโรคชนิดดื้อยา (drug-resistant tuberculosis)	9
2.1.1 การดื้อยาดั้งเดิม (primary drug resistance-PDR).....	9
2.1.2 การดื้อยาดั้งเดิมหรือหลังการรักษา (acquired drug resistance-ADR) หรือ	
การดื้อยาดั้งเดิมทุติยภูมิ (secondary drug resistance)	10
2.1.3 การดื้อยาเมื่อเริ่มต้นการรักษา (initial drug resistance-IDR).....	10
2.1.4 การดื้อยาหลายขนาน (multidrug resistance-MDR).....	11
3 บทคัดย่อเรื่องวิธีการทดสอบความไวต่อยา (susceptibility testing), เกณฑ์พิจารณา	
“การดื้อยา”	11
3.1 Absolute concentration method.....	11
3.2 Resistance ratio method.....	12
3.3 Proportion method	12
3.4 Radiometric method หรือ BACTEC method	12
ขนาดและแนวโน้มของปัญหาเชื้อวัณโรคชนิดดื้อยา	13
4 เชื้อดื้อยาดั้งเดิม (Primary Drug Resistance)	13

4.1	แนวโน้มการพบเชื้อดื้อยาชนิดปฐมภูมิ.....	13
4.2	รายงานอัตราการพบเชื้อดื้อยาชนิดปฐมภูมิจากหน่วยงานต่าง ๆ	15
4.2.1	ข้อมูลระดับประเทศ	15
4.2.2	รายงานฉบับแรก	15
4.2.3	รายงานจากหน่วยงานในสังกัดกรมควบคุมโรคติดต่อ.....	16
4.2.4	รายงานจากโรงเรียนแพทย์, โรงพยาบาลและหน่วยงานอื่นๆ	19
5	เชื้อดื้อยาชนิดทุติยภูมิ (Secondary or Acquired Drug Resistance)	20
5.1	แนวโน้มการดื้อยาชนิดทุติยภูมิ.....	20
5.2	อัตราเชื้อดื้อยาชนิดทุติยภูมิ จากการศึกษาต่างๆ.....	20
6	เชื้อดื้อยารวมชนิดปฐมภูมิและชนิดทุติยภูมิ	21
7	การดื้อยาข้าม (Cross resistance)	24
รายงานเกี่ยวกับปัจจัยที่สัมพันธ์กับการดื้อยาวัณโรค, ค่า MIC ของยาวัณโรค และการศึกษาระดับ โมเลกุลของเชื้อวัณโรคชนิดดื้อยา.....		25
8	ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการดื้อยาวัณโรค.....	25
9	ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อ (Minimal Inhibitory Concentration-MIC)	28
10	การศึกษาระดับโมเลกุล, ฮีนส์ ที่เกี่ยวกับเชื้อวัณโรคดื้อยา.....	31
สรุปการทบทวน ความเห็นและข้อเสนอแนะของผู้ทบทวน.....		32
11	สรุปการทบทวนและความเห็นของผู้ทบทวน.....	32
11.1	สถานการณ์เชื้อวัณโรคดื้อยาในประเทศไทย	32
11.2	ปัจจัยต่อการดื้อยาวัณโรค.....	33
11.3	ความจำเป็นของการทดสอบความไวต่อยา ก่อนการรักษาวัณโรค.....	33
11.4	การศึกษาอื่นๆ เกี่ยวกับวัณโรคชนิดดื้อยา.....	34
11.5	ข้อสังเกตและความเห็นของผู้ทบทวนฯ ต่อการศึกษาเกี่ยวกับเชื้อวัณโรคดื้อยา	34
12	ข้อเสนอแนะของผู้ทบทวน.....	38
กิตติกรรมประกาศ.....		55
เอกสารอ้างอิง.....		56

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 ผลของเชื้อดื้อยาวัณโรคชนิดปฐมภูมิต่อการรักษา.....	39
ตารางที่ 2 ผลของเชื้อดื้อยาวัณโรคต่อการรักษา - การศึกษาที่เปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่มที่ดื้อและไม่ดื้อยา.....	40
ตารางที่ 3 แนวโน้มการดื้อยาชนิดปฐมภูมิ* ในหน่วยงานต่าง ๆ (คำร้อยละ).....	41
ตารางที่ 4 รายงานเชื้อวัณโรคชนิดดื้อยาปฐมภูมิ (Primary Drug Resistant Tuberculosis).....	42
ตารางที่ 5 แนวโน้มการดื้อยาชนิดทุติยภูมิ ในหน่วยงานต่าง ๆ (คำร้อยละ).....	45
ตารางที่ 6 รายงานเชื้อวัณโรคชนิดดื้อยาทุติยภูมิ (Secondary or Acquired Drug Resistant Tuberculosis).....	46
ตารางที่ 7 ความสัมพันธ์ของการพบเชื้อดื้อยา กับ ปัจจัยต่าง ๆ.....	47
ตารางที่ 8 ตำแหน่งและกลไกการออกฤทธิ์ของยาวัณโรค, ยีนส์ที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาและหลักฐานจากการวิจัย.....	48

สารบัญภาพ

ภาพที่ 1 ผลของเชื้อดื้อยาต่ออัตราการรักษาหาย เปรียบเทียบระหว่าง ขนาดรอยโรคต่าง ๆ, การมี/ไม่มีผลโพรง (การศึกษาของสงคราม ทวีพย์เจริญ และคณะ 2527)	49
ภาพที่ 2 อัตราการรักษาหายในกลุ่มที่ดื้อต่อ H แยกตามขนาดของรอยโรค และ การมี/ไม่มีผลโพรง ...	50
ภาพที่ 3 อัตราการรักษาหายในกลุ่มที่ดื้อต่อ H เปรียบเทียบระหว่างพวกที่มี และ ไม่มีผลโพรง เมื่อมีขนาดของรอยโรค ต่าง ๆ ในการศึกษาของสงคราม ทวีพย์เจริญ และคณะ (2527)	50
ภาพที่ 4 ผลของเชื้อดื้อยาต่อผลการรักษา เปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่มที่ดื้อและไม่ดื้อยา.....	51
ภาพที่ 5 แนวโน้มอัตราการดื้อยาชนิดปฐมภูมิต่อ isoniazid (H) ทั้งหมด จากหน่วยงานต่าง ๆ	52
ภาพที่ 6 แนวโน้มอัตราการดื้อยาชนิดปฐมภูมิต่อ streptomycin (S) ทั้งหมด จากหน่วยงานต่าง ๆ	52
ภาพที่ 7 แนวโน้มอัตราการดื้อยาชนิดปฐมภูมิต่อ rifampicin (R) ทั้งหมด จากหน่วยงานต่าง ๆ.....	52
ภาพที่ 8 แนวโน้มอัตราการดื้อยาชนิดปฐมภูมิต่อ ethambutol (E) ทั้งหมด จากหน่วยงานต่าง ๆ.....	53
ภาพที่ 9 แนวโน้มอัตราการดื้อยาชนิดปฐมภูมิต่อยาหลายขนาน (MDR-TB) จากหน่วยงานต่าง ๆ.....	53
ภาพที่ 10 แนวโน้มอัตราการดื้อยาชนิดทุติยภูมิต่อ isoniazid (H) ทั้งหมด จากหน่วยงานต่าง ๆ	53
ภาพที่ 11 แนวโน้มอัตราการดื้อยาชนิดทุติยภูมิต่อ streptomycin (S) ทั้งหมด จากหน่วยงานต่าง ๆ	54
ภาพที่ 12 แนวโน้มอัตราการดื้อยาชนิดทุติยภูมิต่อ rifampicin (R) ทั้งหมด จากหน่วยงานต่าง ๆ.....	54
ภาพที่ 13 แนวโน้มอัตราการดื้อยาชนิดทุติยภูมิต่อ ethambutol (E) ทั้งหมด จากหน่วยงานต่าง ๆ.....	54

บทคัดย่อสำหรับผู้บริหาร

ปัญหาเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (Multi-Drug Resistant Tuberculosis, MDR-TB) ได้ชื่อว่าเป็น ‘คลื่นการระบาดลูกที่สาม (The Third Epidemic)’ ของวัณโรคยุคปัจจุบัน¹ ที่ก่อให้เกิดความตื่นตัวและวิตกกังวลอันตรายเป็นที่สามารถแพร่กระจายไปทั่วโลกได้อย่างไร้พรมแดน โดยองค์การอนามัยโลกได้ประกาศให้วัณโรคเป็น ‘ภาวะฉุกเฉินระดับโลก (Global Emergency)’ แล้วตั้งแต่ปี 2536 และมีหลักฐานตามรายงานของต่างประเทศระบุว่า เกิดการแพร่ระบาดของเชื้อ MDR-TB ในโรงพยาบาล เรือนจำ โรงเรียน และชุมชน, การแพร่กระจายเชื้อ MDR-TB เกิดขึ้นได้ในช่วงการโดยสารเครื่องบินระยะยาว

การดื้อยาวัณโรคหลายขนานมีความหมายเฉพาะว่า ดื้อต่อยาอย่างน้อย 2 ขนานคือ isoniazid และ rifampicin ซึ่งเป็นยาหลักที่ใช้รักษาวัณโรคในปัจจุบัน; เชื้อ MDR-TB จึงเป็นสาเหตุให้ทั้งการรักษาและการควบคุมวัณโรคล้มเหลว และทำให้วัณโรคซึ่งโดยทั่วไปเป็นโรคซึ่งสามารถรักษาให้หายขาดได้ กลายเป็นโรคที่รักษาไม่หาย แม้ในยุคที่มีการค้นพบตัวยาและสูตรยารวมหลายขนานที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาวัณโรค

โดยทฤษฎี โอกาสที่จะเกิด MDR-TB ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมนั้น เป็นไปได้น้อยมาก, แต่หากมีการรักษาที่ยังไม่เพียงพอเกิดขึ้นสลับกับการหยุดการรักษาเป็นช่วง ๆ อย่างซ้ำ ๆ เช่นการกินยาไม่สม่ำเสมอ การหยุดยาก่อนครบกำหนด หรือการสั่งการรักษาไม่ถูกต้อง, เชื้อ MDR-TB จะได้รับการคัดเลือกและทวีจำนวนจนทำให้การรักษาไม่ได้ผลในที่สุด

ประเทศไทยเริ่มใช้ระบบยาที่มี isoniazid และ rifampicin ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคทั่วประเทศมาตั้งแต่ปี 2528 แต่เป็นการรักษาแบบให้ผู้ป่วยบริหารยาเอง ซึ่งไม่สามารถยืนยันได้ว่าผู้ป่วยได้กินยาครบถ้วนตามกำหนด, ต่อมาองค์การอนามัยโลกรายงานเมื่อปี 2540 ว่าไทยมีผู้ป่วย MDR-TB ประมาณ 3,000 ราย; หากการคาดคะเนขององค์การอนามัยโลกถูกต้อง หมายความว่า ประเทศไทยมีผู้ป่วยซึ่งไม่สามารถรักษาให้หายได้ด้วยยาและสามารถแพร่กระจายเชื้ออันตรายนี้สู่ผู้ใกล้ชิด ผู้ดูแลรักษา และชุมชนอยู่ตลอดไปจนกว่าผู้ป่วยจะพ้นจากระยะแพร่เชื้อหรือเสียชีวิต, จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องมีการทบทวนสถานการณ์วัณโรคชนิดดื้อยาในประเทศไทย เพื่อเป็นข้อมูลในการกำหนดนโยบาย-แผนงาน สำหรับการควบคุมปัญหาต่อไป

รายงานการทบทวนเอกสารทางวิชาการในหัวเรื่อง ‘วัณโรคชนิดดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) คุณภาพประเทศไทยจริงหรือ? : ผลการทบทวนรายงานการวิจัย 55 เรื่องระหว่างพ.ศ. 2511-2541’ ฉบับนี้แสดงถึงผลการศึกษาเรื่องขนาดและแนวโน้มของการดื้อยาวัณโรคชนิดต่างๆ ปัจจุบันเสี่ยงต่อการดื้อยาวัณโรค และการศึกษาอื่นๆที่เกี่ยวข้อง ซึ่งสรุปได้ดังต่อไปนี้

¹ ‘คลื่นลูกแรก’ หมายถึง การกลับมาระบาดใหม่ของวัณโรค, ‘คลื่นลูกที่สอง’ หมายถึง การระบาดควบคุมของวัณโรค และเอชไอวี

สถานการณ์วัณโรคดื้อยาในประเทศไทย:

ขณะรายงานการทบทวนฯ ไม่มีข้อมูลแนวโน้มการดื้อยาวัณโรคระดับประเทศ เนื่องจากข้อมูลการเฝ้าระวังการดื้อยาระดับประเทศ เพิ่งเริ่มดำเนินการตามแนวทางขององค์การอนามัยโลกเป็นครั้งแรกเมื่อปี 2539, ข้อมูลเบื้องต้นเมื่อ 28 ตุลาคม 2541 แสดงว่า อัตราการดื้อยาทั้งหมด 26%, ดื้อ isoniazid ทั้งหมด 13%, ดื้อ streptomycin ทั้งหมด 12%, ดื้อ rifampicin ทั้งหมด 7%, ดื้อ ethambutol ทั้งหมด 7%, ดื้อยาหลายขนาน-MDR 3%

ระหว่างปี 2511-2541 มีรายงานการดื้อยาโดยหน่วยงานต่างๆหลายรายงานแต่เปรียบเทียบกันได้ยาก, เนื่องจากวิธีการ มาตรฐาน และเกณฑ์ที่ใช้ แตกต่างกัน; มีการพบเชื้อดื้อยาเมื่อเริ่มต้นการรักษาครั้งแรก (initial drug resistance) ต่อยารักษาวัณโรคทุกตัว ดังต่อไปนี้

- การดื้อยา isoniazid 4.9% - 38.0%
- การดื้อยา streptomycin 5.2% - 20.0%
- การดื้อยา rifampicin 0.9% - 24.7%
- การดื้อยา ethambutol 0% - 18.0%
- การดื้อยา pyrazinamide 5.9% - 7.8%
- การดื้อยา kanamycin 0% - 2.1%
- การดื้อยา cycloserine 0% - 3.6%
- การดื้อยา PAS 4.8% - 19.9%
- การดื้อยา ofloxacin 1.8%-4.3%
- การดื้อยา ciprofloxacin 8.3%
- การดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) 0.2% - 10.0%

หน่วยงานที่มีการรายงานอัตราการพบเชื้อ MDR อย่างน้อย 2% ได้แก่ กองวัณโรคระหว่างปี 2535-2539, โรงพยาบาลโรคทรวงอก ระหว่างปี 2531-2539 ศูนย์วัณโรคเขต 3 ชลบุรี ระหว่างปี 2536-2539, โรงพยาบาลศิริราช ระหว่างปี 2534-2535, โรงพยาบาลในจังหวัดเชียงราย ระหว่างปี 2539-2540 และโรงพยาบาลวิชัยยุทธ เมื่อปี 2538; ในขณะที่ยุทธวิธีหลักในการป้องกันปัญหาเชื้อดื้อยา (DOTS) ยังอยู่ในระยะเริ่มต้นและขยายพื้นที่ไปพร้อมๆกับการพัฒนาคุณภาพ จึงอาจสรุปได้ว่า ‘ปัญหาเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) ได้คุกคามประเทศไทยแล้ว และอาจกำลังทวีความรุนแรงอยู่ในปัจจุบัน’

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการดื้อยาวัณโรค:

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการพบเชื้อดื้อยาวัณโรคมากกว่า ได้แก่ รอยโรคมาก, การมีแผลโพรงในปอด, ประวัติวัณโรคในครอบครัว, HIV บวก (บางการศึกษา)

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการพบเชื้อดื้อยาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) มากกว่า ได้แก่ ประวัติการรักษาวัณโรคในอดีต, ประวัติวัณโรคในครอบครัว, HIV บวก (บางการศึกษา)

ไม่ปรากฏข้อมูลว่าการดื้อยาวัณโรคในประเทศไทย เกิดจากพฤติกรรมการกินยาหรือพฤติกรรมคำสั่งการรักษาที่ไม่เหมาะสม มากน้อยเพียงใด

ข้อเสนอแนะ:

ข้อเสนอแนะสำหรับปัญหาเชื้อดื้อยา

- ควรผลักดันให้การป้องกันและควบคุมปัญหาเชื้อวัณโรคดื้อยาเป็นนโยบายระดับประเทศ มีแนวทางการดำเนินงานและการติดตามประเมินที่เป็นรูปธรรมอย่างต่อเนื่อง
- ควรพัฒนาการควบคุมวัณโรคโดยยุทธวิธี DOTS ให้มีคุณภาพ และให้มีความครอบคลุมพื้นที่อันตรายเป็นสำคัญ
- สำหรับพื้นที่ที่ยังไม่มีการดำเนินการ DOTS ควรพัฒนาระบบการดูแลรักษา การเฝ้าและติดตามผู้ป่วยให้มีประสิทธิภาพ

ข้อเสนอแนะสำหรับมาตรฐานการทดสอบความไวต่อยาและคำจำกัดความ

- ควรเร่งรัดเรื่องการพัฒนามาตรฐานและระบบประกันคุณภาพของห้องปฏิบัติการวัณโรค เพื่อให้ผลการทดสอบความไวต่อยามีความถูกต้องเชื่อถือได้
- ควรพัฒนาให้มีห้องปฏิบัติการมาตรฐานและเครือข่าย สำหรับการอ้างอิงในระดับประเทศ กรณีไม่สามารถปรับเปลี่ยนวิธีปฏิบัติของห้องปฏิบัติการต่างๆ ได้ในระยะสั้น ควรประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อร่วมกันกำหนดแนวทางและเกณฑ์สำหรับการอ้างอิงเปรียบเทียบ
- ควรพัฒนาฐานข้อมูลให้มีความเชื่อมโยงระหว่างผลการดำเนินงานควบคุมโรคและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- ควรมีการกำหนดคำศัพท์ภาษาไทยอย่างเป็นทางการ เพื่อให้การสื่อความหมายชัดเจนขึ้น

ข้อเสนอแนะสำหรับการศึกษาวิจัย

- งานวิจัยที่ควรศึกษาต่อไป ได้แก่ ผลกระทบของ MDR เช่น infectivity, การเสียชีวิตอย่างรวดเร็ว; ปัจจัยต่อผลการรักษา ในกลุ่ม MDR เช่น ตัวทำนายการรักษาหาย; วิธีการเพิ่มความสำเร็จในการรักษาเชื้อวัณโรคดื้อยา และทางเลือกอื่นสำหรับการรักษาวัณโรคดื้อยา เช่น สมุนไพร
- การประเมินผลการรักษาควรใช้คำจำกัดความขององค์การอนามัยโลก หรือ ตามแนวทางการดำเนินควบคุมวัณโรคแห่งชาติของกระทรวงสาธารณสุข

บทนำ

รายงานฉบับนี้^๕ เป็นส่วนหนึ่งในชุดโครงการการทบทวนสถานการณ์ผลกระทบและแนวทางแก้ไข ปัญหา วัณโรคในประเทศไทย ซึ่งประกอบด้วย 4 หัวเรื่องคือ

- สถานการณ์และการควบคุมวัณโรคในประเทศไทย
- การติดเชื้อและอัตราป่วยวัณโรคของประชากรบางกลุ่มในประเทศไทย
- วัณโรคชนิดดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) คุกคามประเทศไทยจริงหรือไม่?
- พัฒนาการของการควบคุมวัณโรคโดยยุทธวิธี DOTS ในประเทศไทย

โครงการดังกล่าวได้รับความสนับสนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.) ร่วมกับทุนเมธีวิจัยอาวุโสสำหรับรองศาสตราจารย์ นายแพทย์วีระศักดิ์ จงสู่วิวัฒน์วงศ์ (ทุนส่งเสริมกลุ่มวิจัยระบบสาธารณสุข) และทุนโครงการปัญญาเอกกาญจนาภิเษก สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ให้รวบรวม ทบทวน หาข้อสรุปจากข้อมูลที่ได้มีการจัดทำไว้แล้ว เพื่อให้ทราบสถานการณ์ปัจจุบันของวัณโรคและผลกระทบของโรคในประเทศไทย, แนวทางการควบคุมป้องกัน และรักษาโรคที่มีอยู่ และได้ข้อเสนอแนะ แนวทางการดำเนินงานป้องกัน ควบคุม และรักษาวัณโรคที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพสำหรับประเทศไทย

การค้นหาเอกสาร ใช้ฐานข้อมูล 2 แห่งคือ

- Thai Index Medicus ใช้ keyword ว่า “tuberculosis” ได้ 776 เรื่อง (เมื่อ 28

มกราคม 2541) ค้นเอกสารต้นฉบับได้ 772 เรื่อง

- Free Medline (PubMed) ใช้ keyword ว่า “tuberculosis and thailand” ได้ 115 เรื่อง (เมื่อ 8 มีนาคม 2541) ซึ่งมีส่วนที่ซ้ำกับใน Thai Index Medicus คือ เรื่องในจดหมายเหตุทางแพทย์, ค้นเอกสารต้นฉบับได้ 75 เรื่อง

เนื่องจากฐานข้อมูลทั้งสองครอบคลุมผลงานเพียงส่วนหนึ่ง และต้องใช้เวลาในการอ่านและรวบรวมประเด็นต่างๆ, เอกสารบางส่วนจึงได้จากรายการอ้างอิงในเอกสารชุดแรก และได้จากบริการคัดแยกเรื่อง “วัณโรค” ในวารสารเข้าใหม่ของห้องสมุด^๖ ตลอดจนการเข้าร่วมประชุม การติดต่อขอข้อมูลจากผู้วิจัยและหน่วยงานต่างๆ รวมมีเอกสารทั้งสิ้น 1,056 เรื่อง (เมื่อ พฤษภาคม 2542) ; อย่างไรก็ตาม ในการใช้อ้างอิงได้คัดเลือกเฉพาะส่วนที่เกี่ยวข้องกับหัวเรื่องเท่านั้น ลำดับของการนำเสนอรายงานแบ่งเป็น 5 หัวข้อใหญ่คือ 1. ความสำคัญของปัญหาเชื้อวัณโรคคือ ยา 2. คำจำกัดความของเชื้อวัณโรคชนิดดื้อยา และวิธีทดสอบ ซึ่งข้อความจากเอกสารอ้างอิงทั้งในและต่างประเทศ 3. ขนาดและแนวโน้มของปัญหาเชื้อวัณโรคชนิดดื้อยา และ 4. รายงานเกี่ยวกับปัจจัยที่สัมพันธ์กับการดื้อยาวัณโรค, ค่าระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อ และการศึกษาระดับโมเลกุลของเชื้อวัณโรคชนิดดื้อยา โดยหัวข้อ 1, 3 และ 4 เป็นข้อมูลเฉพาะประสบการณ์และผลการศึกษาในประเทศไทย 5. สรุปการทบทวนเรื่องเชื้อวัณโรคชนิดดื้อยาและข้อเสนอแนะ

^๕ ฉบับปรับปรุงแก้ไขจากฉบับร่าง-ตุลาคม 2541 และต้นฉบับ-พฤษภาคม 2542

^๖ ห้องสมุดวิทยาศาสตร์ชีวภาพ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ตัวย่อและคำจำกัดความที่ใช้ในรายงานการทบทวน^{iv}

ADR	การดื้อยาชนิดระหว่างหรือหลังการรักษา (acquired drug resistance)
AFB	เชื้อวัณโรค หรือ การย้อมเพื่อตรวจหาเชื้อ acid fast bacilli (AFB strain)
Cfx	ยา ciprofloxacin
Cs	ยา cycloserine
DOT	การรักษาวัณโรคโดยมีผู้ดูแลกำกับการบริหารยา หรือ การรักษาวัณโรคแบบมีพี่เลี้ยง (directly observed therapy)
DOTS	การรักษาวัณโรคด้วยระบบยาระยะสั้น โดยมีผู้ดูแลกำกับการบริหารยา หรือ ยุทธวิธีใหม่ในการควบคุมวัณโรค ตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก (directly observed therapy, short course)
E	ยา ethambutol
Et	ยา ethionamide
H	ยา isoniazid
HIV	เชื้อไวรัสเอดส์ (human immunodeficiency virus)
IDR	การดื้อยาเมื่อเริ่มต้นการรักษา (initial drug resistance)
MDR	การดื้อยาหลายขนาน คือ ดื้อต่อ isoniazid และ rifampicin เป็นอย่างน้อย (multidrug resistance)
MDR-TB	เชื้อวัณโรคชนิดดื้อยาหลายขนาน คือ ดื้อต่อ isoniazid และ rifampicin เป็นอย่างน้อย (multidrug resistant tuberculosis)
MIC	ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา ที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อ (minimal inhibitory concentration)
NTP	แผนงานวัณโรคแห่งชาติ (National Tuberculosis Programme)
Km	ยา kanamycin
Ofx	ยา ofloxacin
P	ยา para-aminosalicylic acid หรือ PAS
PDR	การดื้อยาชนิดปฐมภูมิ (primary drug resistance)
R	ยา rifampicin
S	ยา streptomycin
T	ยา thiacetazone
TB	วัณโรค (tuberculosis)
Z	ยา pyrazinamide

^{iv} เนื่องจากคำย่อและคำศัพท์ที่ใช้ในหัวข้อเชื้อดื้อยา มีความแตกต่างกันระหว่างเอกสารอ้างอิงต่างๆ ผู้ทบทวนจึงเปลี่ยนคำย่อและคำศัพท์ที่ในเอกสารอ้างอิงบางคำ ให้เป็นคำย่อและคำศัพท์ที่ใช้ในการทบทวนฯ ข้างต้น และขออภัยผู้มีพันธันฉบับทุกท่าน มา ณ ที่นี้ด้วย

ความสำคัญของปัญหาเชื้อวัณโรคดื้อยา

1 ความสำคัญของเชื้อวัณโรคชนิดดื้อยา

1.1 ผลของการพบเชื้อดื้อยาต่อผล การรักษา

การศึกษาต่อไปนี้แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่มีเชื้อดื้อยา ทั้งในผู้ป่วยใหม่และผู้ป่วยรักษาซ้ำ มีผลการรักษาเลวกว่า กลุ่มที่ไวต่อยา โดยเฉพาะเมื่อมีการดื้อต่อยาหลายขนาน

สงคราม ทรัพย์เจริญ และคณะ (2527)¹ ศึกษาผู้ป่วยใหม่ของโรงพยาบาลสมาคมปราบวัณโรคฯ ระหว่างปี 2520-2523 จำนวน 865 ราย พบว่า อัตราเชื้อดื้อยาทั้งหมด 30.4%, เป็นชนิดดื้อต่อ H ทั้งหมด 18.0%, ต่อ S ทั้งหมด 16.3%, ต่อ E ทั้งหมด 4.2%, ต่อ P ทั้งหมด 12.1%

การรักษาผู้ป่วยที่มีรอยโรคน้อย ได้ผลดีใกล้เคียงกันทั้งเชื้อที่ไวและดื้อยา, การรักษาผู้ป่วยที่มีรอยโรคปานกลางและผู้ป่วยที่มีรอยโรคมมาก พวกที่เชื้อดื้อยาได้ผลดีน้อยกว่าพวกที่ไวต่อยา, ผู้ป่วยที่มีแผลโพรง ได้ผลดีน้อยกว่า ผู้ป่วยที่ไม่มีแผลโพรง ทั้งเชื้อที่ไวและดื้อยา; ในกลุ่มที่ดื้อต่อ H ขนาดของรอยโรคมมาก ได้ผลดีน้อยกว่า ขนาดของรอยโรคปานกลาง, ขนาดของรอยโรคน้อยตามลำดับ; การมีแผลโพรง ได้ผลน้อยกว่า การไม่มีแผลโพรง; ขนาดของรอยโรค far advanced ได้ผลดีน้อยกว่า moderately advanced ทั้งพวกที่มีและไม่มีแผลโพรง (ตารางที่ 1, ภาพที่ 1, ภาพที่ 2, ภาพที่ 3)

ผู้ศึกษาเห็นว่าไม่มีความจำเป็นต้องส่งตรวจทดสอบความไวของยา ในผู้ป่วยที่มีรอยโรค

minimal เพราะการรักษาได้ผลดีมากทั้งเชื้อที่ไวและดื้อยา, การรักษาผู้ป่วยที่มีแผลโพรงต้องติดตามอย่างใกล้ชิด เพราะได้ผลดีน้อย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีรอยโรคมมากที่มีแผลโพรงด้วย

ประทีน จาดตาล และคณะ (2540)² ศึกษาความสัมพันธ์ของเชื้อดื้อยาสชนิดปฐมภูมิต่อผลการรักษา ในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ของสถานตรวจโรคปอด กรุงเทพฯ ระหว่าง พฤศจิกายน 2537-ตุลาคม 2538 จำนวน 1155 ราย; แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มดื้อยา [มีการดื้ออย่างน้อย 1 ชนิด] 200 ราย, กลุ่มไม่ดื้อยา [ไวต่อยา] 200 ราย

พบว่า โอกาสพบเชื้อวัณโรคในเสมหะ เมื่อสิ้นสุดการรักษาเดือนที่ 2, โอกาสการรักษาล้มเหลว ในกลุ่มดื้อยา เป็น 1.49 เท่า, 1.97 เท่า ของกลุ่มไม่ดื้อยา ตามลำดับ (ตารางที่ 2, ภาพที่ 4); พบเชื้อดื้อยาหลายขนาน (MDR) 31 รายในกลุ่มดื้อยา; ในกลุ่มที่มีเชื้อ MDR พบเชื้อวัณโรคในเสมหะ เมื่อสิ้นสุดการรักษาเดือนที่ 2 45.2%, การรักษาล้มเหลว 25.8% [21.1% ในสูตรยา 2HRZE/4HR, 33.3% ในสูตรยา 2HRZ/4HR]

ผู้ศึกษาเห็นว่า ปัญหาเชื้อดื้อยาสชนิดปฐมภูมิ โดยเฉพาะปัญหาเชื้อ MDR เป็นปัญหาที่สำคัญและเร่งด่วน เนื่องจากทำให้การรักษาล้มเหลว แม้จะใช้ระบบยาตามมาตรฐานแล้วก็ตาม จึงเสนอแนะให้มีการศึกษาต่อไปถึงผลกระทบของเชื้อ MDR

ศรีประภา ชนะพันธ์ และคณะ (2540)³ ศึกษาผลของการมีเชื้อดื้อยาหลายขนาน ต่อผล

การรักษาในผู้ป่วยของสถานตรวจโรคปอด กรุงเทพฯ ระหว่างปี 2536-2538 จำนวน 584 ราย; แบ่งเป็นกลุ่มเชื้อดื้อยาหลายขนาน 292 ราย และ กลุ่มเชื้อไวต่อยา 292 ราย พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยรายใหม่ เป็นผู้ป่วยดื้อยาหลายขนาน 132 ราย รักษาหาย 49.2%, เป็นผู้ป่วยที่ไวต่อยา 132 ราย รักษาหาย 79.5%; ในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาวัณโรคมาก่อน เป็นผู้ป่วยดื้อยาหลายขนาน 160 ราย รักษาหาย 38.8%, เป็นผู้ป่วยที่ไวต่อยา 160 ราย รักษาหาย 82.5% (ตารางที่ 2, ภาพที่ 4)

1.2 ปัญหาของการรักษาวัณโรคชนิดดื้อยา

การศึกษาและบทความต่อไปนี้ แสดงให้เห็นว่า การรักษาวัณโรคชนิดดื้อยามีความยุ่งยากและสิ้นเปลือง ทั้งต่อผู้ป่วยและต่อผู้ให้การรักษา เพราะต้องใช้ยา second line ที่มีผลข้างเคียงมาก ร่วมกันหลายขนาน, ต้องใช้ระยะเวลานาน หรือต้องใช้การผ่าตัดร่วมด้วย, ลงทุนมากแต่ประสบความสำเร็จน้อย

สงคราม ทรัพย์เจริญ และคณะ (2511)⁴ รายงานการรักษาผู้ป่วยวัณโรคปอดดื้อยา first line [S, H, P] ระหว่างมกราคม 2505-มกราคม 2509 จำนวน 175 ราย ซึ่งได้รับการรักษาวัณโรคมาก่อนแล้วเป็นระยะเวลาตั้งแต่ 12 เดือน ถึงมากกว่า 60 เดือน ด้วยการให้ยา second line [Km, Z, Cs, E] 3 ตัว หรือ รวมกับยา first line เป็น 3 ตัว, หรือ ร่วมกับการผ่าตัด พบว่า สามารถรักษาให้เสมหะไม่มีเชื้อได้ 126 ราย (72%) [86/131 (65.5%) ของการรักษาด้วยยา, 20/24 (83.3%) ของการตัดซีโครง (thoracoplasty) ร่วมด้วย, 20/20 (100%) ของการตัดปอดร่วมด้วย]; จาก 126 ราย กลับตรวจพบเชื้อใหม่ในภายหลัง 1 ราย; เกิดผลข้าง

เคียงจาก Z, Cs และ Et ทำให้ต้องหยุดยาชั่วคราว 22 ราย (12.6%) ต้องหยุดยาตลอดไป 14 ราย (8.0%)

ผู้ศึกษาเห็นว่า การใช้ยา second line มีประโยชน์มากในการรักษาหลังจากรักษาด้วย first line แล้วไม่ได้ผล สามารถปิดแผลโพรงที่เหลือจากการรักษาด้วย first line, สามารถทำให้ผู้ป่วยที่เป็นมาก ไม่เหมาะกับการผ่าตัด กลับมีสภาพพร้อมการผ่าตัดได้; ผลการตัดปอดจะดีมาก หากได้คัดเลือกผู้ป่วยให้ถูกต้อง; อย่างไรก็ตาม ต้องระวังดูแลเรื่องการแพ้ยา second line อย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะผู้ป่วยอาการหนัก การหยุดยา/ลดขนาดลงชั่วคราวอาจช่วยให้สามารถใช้นานได้อีก

สิทธิเทพ ธนกิจจารุ และคณะ (2539)⁵ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคของโรงพยาบาลรามธิบดี เฉพาะที่มีผลทดสอบความไวต่อยา ระหว่างปี 2533-2537 จำนวน 693 ราย มีผู้ป่วยดื้อยาหลายขนาน 35 ราย มีข้อมูลครบและนำมาศึกษาต่อ 30 ราย พบว่า รักษาหาย 40%, ขาดการติดต่อ 40%, เสียชีวิต 10%, ยังรักษาอยู่-รอครบกำหนด 6.7%, ยังรักษาอยู่-เสมหะพบเชื้อ 3.3%

จรี ปุณโณทก (2539)⁶ ได้ทบทวนหลักการรักษาวัณโรคปอดดื้อยา และรายงานการรักษาผู้ป่วยวัณโรคปอดดื้อยาของโรงพยาบาลโรคทรวงอก ระหว่างปี 2528-2536 จำนวน 263 ราย พบว่า รักษาได้ผล 34.6%, ล้มเหลว 51.3%, ขาดการรักษา 14.1%; ในกลุ่มที่รักษาได้ผล เป็นเชื้อดื้อต่อยา 1 ตัว 39%, ต่อยา 2 ตัว 34%, ต่อยา 3 ตัว 27% ใช้เวลารักษา >12 เดือน 57%, >18 เดือน 29%, >24 เดือน 14%; ในกลุ่มที่รักษาล้มเหลว เป็นเชื้อดื้อต่อยา 1 ตัว 10%, ต่อยา 2 ตัว 27%, ต่อยา 3 ตัว 63% ใช้

เวลารักษา >12 เดือน 15%, >18 เดือน 21%, > 24เดือน 64%

ผู้ศึกษารวบรวมสาเหตุของการติดเชื้อ, ความล้มเหลวของการรักษาวัณโรคติดเชื้อ, ระยะเวลารักษานานทั้งๆที่ไม่ได้ผล; เสนอมาตรการควบคุมการแพร่ระบาดของเชื้อวัณโรคติดเชื้อ และสรุปว่า การรักษาวัณโรคติดเชื้อเป็นสิ่งที่ยุ่งยากสิ้นเปลือง และประสบความสำเร็จน้อยมาก วิธีป้องกันมิให้เกิดเชื้อติดเชื้อ (ให้การรักษาผู้ป่วยใหม่ อย่างถูกต้อง ตั้งแต่เริ่มแรก ด้วยระบบยาระยะสั้นที่มีประสิทธิภาพและการดูแลเอาใจใส่ให้ผู้ป่วยได้รับการรักษานครบกำหนด) จึงเป็นวิธีที่ถูกต้องและดีที่สุด ซึ่งแพทย์ที่เกี่ยวข้องควรยึดถือปฏิบัติอย่างเคร่งครัดตลอดไป

สว่าง แสงศิริวัฒนา และคณะ (2539)⁷ ศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรคหลายขนานของโรงพยาบาลรามธิบดี ระหว่างมกราคม 2528-ธันวาคม 2533 จำนวน 18 ราย พบว่า ผู้ป่วยฆ่าตัวตาย 1 สัปดาห์หลังการวินิจฉัย 1 ราย, มี clinical response 10 ราย, เสมหะยังพบเชื้อ 6 ราย, เสียชีวิตจากวัณโรคหลังรักษานาน 30 เดือน 1 ราย; มีผลข้างเคียงรุนแรงจนต้องหยุดยา 5 ราย-ตามัวจาก E, ototoxicity จาก Km, อาเจียนรุนแรงจาก P อย่างละ 1 ราย; มี jaundice 1 ราย, severe arthritis 1 ราย, 2 ราย หลัง อาจเนื่องจาก Z

ในกลุ่มที่มี clinical response รักษาด้วย 2HRZE/4HR หรือ 2HRZE/9HRE 5 ราย, ด้วยยา 5-6 ตัวที่เป็น second line รวมทั้ง ofloxacin (Ofx) นาน 18-24 เดือน 5 ราย, ยังไม่มี relapse หลังติดตาม 24-212 สัปดาห์, ในกลุ่มที่ใช้ Ofx 11 ราย มี response 5 ราย (45.4%)

ในกลุ่มที่การรักษาล้มเหลว รักษาด้วยยา 5-7 ตัว [Z, E, Km, Cs, P, T, Ofx] นาน 24 เดือนแล้วไม่ได้ผล จึงหยุดยา ผู้ป่วยขาดการติดต่อหลังการหยุดยา

ปัทมสร ศรีทอง และคณะ (2539)⁸ รายงานการรักษาผู้ป่วยวัณโรค 1 ราย ของศูนย์วัณโรคเขต 5 นครราชสีมา เป็นหญิงไทย อายุ 39 ปี การรักษารั้งแรกด้วย 2HRZE/4HR ล้มเหลว รักษาต่อด้วย 2SHRZE/2HRZE/5HR -> H -> 2SEPHT/10EPHT หยุดยาได้ แต่หลังหยุดยา 3 เดือน เสมหะพบเชื้ออีก -> ได้ยา H -> 18SEPZOfx หยุดยาได้ เสมหะยังไม่พบเชื้อในช่วงติดตาม 16 เดือนหลังหยุดยา ผู้ศึกษาเห็นด้วยว่า การรักษาครั้งแรกเป็นครั้งที่สำคัญที่สุด และได้ผลมากที่สุด, สำหรับผู้ป่วยที่รายงาน เป็นผู้ป่วยซึ่งไม่เคยมีนัดรับยา ความล้มเหลวของการรักษารั้งแรกๆ อาจเกิดจากเชื้อติดเชื้อตั้งแต่แรก, การลดยาเร็วเกินไป, ระยะเวลารักษาสั้นเกินไป ทำให้ต้องรับการรักษาด้วยยาถึง 4 ชุด ใช้เวลาทั้งหมดถึง 5 ปี

ศรีประภา ชนะพันธ์ และคณะ (2540)⁹ ศึกษาผลของการมีเชื้อวัณโรคหลายขนาน ในผู้ป่วยของสถานตรวจโรคปอด กรุงเทพฯ ระหว่างปี 2536-2538 จำนวน 584 ราย พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยรายใหม่ เป็นผู้ป่วยวัณโรคหลายขนาน 132 ราย รักษาหาย 54.5% ระยะเวลาในการรักษาเฉลี่ย 9.4 เดือน, ในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยรับการรักษาวัณโรคมาก่อน เป็นผู้ป่วยวัณโรคหลายขนาน 160 ราย รักษาหาย 47.5% ระยะเวลาในการรักษาเฉลี่ย 12.6 เดือน

เจริญ ชูโชติฉาว (2541)⁹ ได้สรุปผลการติดเชื้อของเชื้อวัณโรค; การป้องกันเชื้อติดเชื้อ; แนวทางการวินิจฉัยเชื้อติดเชื้อและการรักษาล้ม

เหลว; การรักษาวัณโรคดื้อยาในกรณีไม่มีผลการทดสอบความไวของเชื้อดื้อยา, การปรับสูตรยาตามผลการทดสอบความไวของเชื้อดื้อยา, การรักษาวัณโรคชนิดดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) รวมถึงบทบาทของการผ่าตัด; การให้ยาป้องกันกับผู้สัมผัส MDR-TB

- ปัญหาวัณโรคชนิดดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) ทำให้วัณโรคซึ่งโดยปกติสามารถรักษาให้หายขาดได้ (curable disease) กลายเป็นโรคที่รักษาไม่หาย แม้จะใช้ยารักษาต่างๆ เพิ่มขึ้นในระยะเวลาอันยาวนานขึ้นและราคาที่สูงขึ้น, การแพร่กระจายของ MDR-TB จึงเป็นอันตรายทั้งต่อผู้ป่วย ผู้รักษา และประชาคมโลก

1.3 ผลกระทบต่อนโยบายและระบบขามาตรฐานสำหรับการรักษาวัณโรค

ระดับการดื้อยาวัณโรคมีผลกระทบต่อนโยบายในการดำเนินงานวัณโรค อย่างน้อย 2 ประการ

- มีการใช้อัตราการพบเชื้อดื้อยาร่วมกับผลการรักษา พิจารณาความจำเป็นของการเปลี่ยนระบบขามาตรฐานสำหรับการรักษาวัณโรคในประเทศ ตลอดจนการผลักดันการรักษาวัณโรคด้วยระบบยาระยะสั้นโดยมีผู้ดูแลกำกับการบริหารยา (directly observed therapy, short course-DOTS)
- มีกระแสผลักดันให้เกิดการทดสอบความไวต่อยาก่อนการรักษา เพื่อพิจารณาเลือกระบบยาที่เหมาะสม แทนการให้ยาตามสูตรที่กำหนดไว้

คำจำกัดความของเชื้อวัณโรคชนิดดื้อยา และวิธีการทดสอบ

2 คำจำกัดความของเชื้อวัณโรคชนิดดื้อยา

คำจำกัดความต่อไปนี้ สรุปรวมจากเอกสารขององค์การอนามัยโลก^{10,11,12,13} และบทความของเจริญ ชูโชติถาวร^๑ สำหรับเอกสารที่ระบุว่าเป็นการศึกษาหรือรายงานของเชื้อดื้อยาดังต่อไปนี้ ผู้ที่เข้มงวดเรื่องความหมายอาจเห็นว่าควรใช้คำศัพท์ “การดื้อยาเมื่อเริ่มต้นการรักษา”, อย่างไรก็ตาม ผู้ทบทวนฯ ไม่ได้เปลี่ยนแปลงคำศัพท์ “การดื้อยาดังต่อไปนี้” เป็น “การดื้อยาเมื่อเริ่มต้นการรักษา” ในรายงานการทบทวนฯ

2.1 วัณโรคชนิดดื้อยา (drug-resistant tuberculosis)

หมายถึง ผู้ป่วยวัณโรค (มักเป็นวัณโรคปอด) ซึ่ง excrete เชื้อซึ่งดื้อยาวัณโรค 1 หรือมากกว่า 1 ขนาน

2.1.1 การดื้อยาดังต่อไปนี้ (primary drug resistance-PDR)

หมายถึง การดื้อยาในผู้ป่วยที่มีประวัติแน่นอนว่าไม่เคยรับการรับยาวัณโรคชนิดใดๆ มาก่อน (ต้องมี comprehensive documentation and identification documents), อัตราการดื้อยาดังต่อไปนี้

ปฐมภูมิเป็นตัวบ่งชี้ถึงคุณภาพของแผนงานวัณโรคแห่งชาติในระยะหลายปีที่ผ่านมา, อัตราการดื้อยาคือปฐมภูมิต่อยาใด ๆ ในประเทศที่พัฒนาแล้ว (มีแผนงานวัณโรคแห่งชาติ) ประมาณ 5% แต่ในประเทศกำลังพัฒนาประมาณ 15% หรือมากกว่า, อัตราการดื้อยาคือปฐมภูมิที่สูงอาจบ่งชี้ว่าการจัดกลุ่มผู้ป่วยเก่าบางราย ผิดเป็นผู้ป่วยใหม่ (misclassified)

[ใน Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis ขององค์การอนามัยโลก ปี 2540 เปลี่ยนแปลงคำจำกัดความของ PDR ของปี 2537 ให้รวมผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน แต่น้อยกว่า 1 เดือนด้วย และระบุว่า PDR เป็น theoretical concept เนื่องจากเป็นไปได้ที่ประวัติการรักษาในอดีตจะถูกต้องทั้งหมด, อย่างไรก็ตาม หากมีการซักประวัติอย่างเป็นระบบมาตรฐาน (standardised manner) และมีการตรวจสอบยืนยันกับทะเบียนวัณโรค ก็อนุมานได้ว่าไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน]

2.1.2 การดื้อยาคือระหว่างหรือหลังการรักษา (acquired drug resistance-ADR) หรือ การดื้อยาคือทุติยภูมิ (secondary drug resistance)

หมายถึง การดื้อยาวัณโรคขนานใดก็ตามที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา อาจเกิดจากการรักษาที่ไม่ถูกต้องหรือการรักษาที่ไม่สม่ำเสมอ, ADR เป็นตัวบ่งชี้ที่มีความไว ถึงความยอมรับของผู้ให้การรักษาและของผู้ป่วยต่อการรักษาซึ่งเป็นที่ยอมรับในระดับระหว่างประเทศ, การมีอัตราเชื้อดื้อยาคือทุติยภูมิสูง บ่งถึงความบกพร่องของโครงการควบคุมวัณโรคในปัจจุบัน (poor programme performance)

[ใน Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis ขององค์การอนามัยโลก ปี 2540 เปลี่ยนแปลงคำจำกัดความของ ADR ของปี 2537 โดยระบุระยะเวลาของการรักษาวัณโรคในอดีตด้วย เป็นอย่างน้อย 1 เดือน และระบุว่าผู้ป่วย 4 กลุ่มที่จัดเป็น ADR ได้แก่ ผู้ป่วยการรักษาล้มเหลว (treatment failure), ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ (relapse), ผู้ป่วยซึ่งกลับมาหลังขาดยาติดต่อกันเกิน 2 เดือน (return after default) และมีผลเสมหะพบเชื้อ โดยการย้อม AFB หรือ การเพาะเชื้อ, และผู้ป่วยเรื้อรัง (chronic case)]

2.1.3 การดื้อยาเมื่อเริ่มต้นการรักษา (initial drug resistance-IDR)

หมายถึง การดื้อยาเมื่อเริ่มต้นรักษา “ครั้งแรก” ในผู้ป่วย “ใหม่” (prior to commencement of therapy) ซึ่งรวมความหมายของการดื้อยาคือปฐมภูมิและชนิดทุติยภูมิอยู่ด้วย เนื่องจากผู้ป่วยอาจปิดบังประวัติการรักษาในอดีต หรือ ไม่ทราบ (หรือ ลืม) ว่าเคยได้รับยาวัณโรคมาก่อน หรือ การซักถามประวัติไม่เหมาะสม, การมีอัตราเชื้อดื้อยาเมื่อเริ่มต้นการรักษาสูง บ่งถึงประสิทธิภาพของโครงการควบคุมวัณโรคในอดีต

[Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis ขององค์การอนามัยโลกปี 2540 เปลี่ยนแปลงคำจำกัดความของ initial drug resistance ของปี 2537 เป็นการดื้อยาซึ่งรวม primary drug resistance และการดื้อยาในกรณีที่ไม่สามารถได้ประวัติการรักษาในอดีตหรือการ

* หมายถึงผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาด้วย retreatment regimen (2 SHRZE/1 HRZE/ 5HRE) ครบกำหนดแล้ว ผลเสมหะยังคงเป็นบวก

* การดื้อต่อ isoniazid และ rifampicin เท่านั้น มีการใช้คำศัพท์ว่า minimally MDR

บันทึกการรักษาในอดีต ที่แน่นอน (resistance of uncertain origin), ส่วนกรณีที่มีประวัติการรักษาในอดีตแต่ไม่ทราบระยะเวลาการรักษา ให้จัดอยู่ในกลุ่มซึ่งมีประวัติการรักษาในอดีต]

➤ การดื้อยาโดยที่ไม่เคยได้รับยานั้นมาก่อน (primary resistance) แสดงว่ารับเชื้อดื้อยาจากผู้อื่น (transmitted resistance) ซึ่งสะท้อนถึงความล้มเหลวของการรักษาและการป้องกันการแพร่กระจายเชื้อ

2.1.4 การดื้อยาหลายขนาน (multidrug resistance-MDR)

หมายถึง การดื้อต่อยาวัณโรค 2 หรือมากกว่า 2 ขนานพร้อมๆกัน แต่คำจำกัดความขององค์การอนามัยโลกและสมาคมต่อต้านวัณโรคนานาชาติ^{12,13} หมายถึง การดื้อยา isoniazid (H) และ rifampicin (R) เป็นอย่างน้อย" เนื่องจาก การดื้อต่อยา H และ R ซึ่งเป็นยาหลักในสูตรยาระยะสั้นที่ใช้ในปัจจุบัน จะทำให้ประสิทธิภาพของการรักษาต่ำลง ถือเป็น the most severe form ของการดื้อยาในปัจจุบัน, การดื้อยาคิดปฐมภูมิ ต่อยาหลายขนาน (primary MDR) เกิดขึ้นใน settings ที่มีการใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมมาก่อน เป็นเวลาหลายปี

3 บทคัดย่อเรื่องวิธีการทดสอบความไวต่อยา (susceptibility testing), เกณฑ์พิจารณา "การดื้อยา"

การเสนอบทคัดย่อต่อไปนี้^{10,11,13,14,15} มีวัตถุประสงค์เพียงเพื่อเป็นการอ้างอิงสำหรับรายงานการทบทวนเท่านั้น ไม่ได้มุ่งอธิบายรายละเอียดของวิธีทดสอบในห้องปฏิบัติการ หรือของการควบคุมคุณภาพของห้องปฏิบัติการ ซึ่งอยู่นอกขอบเขตของการทบทวน

วิธีทดสอบความไวต่อยาวัณโรค ที่เป็นที่ยอมรับมี 4 วิธี^{vi} คือ absolute concentration, resistance ratio, proportion, และ radiometric method

^{vi} บางแห่ง แบ่งเป็น 3 วิธี โดยจัดให้วิธี radiometric เป็น variant ของ proportion method

ขณะรายงานการทบทวน กลุ่มงานชั้นสูงของกองวัณโรคใช้ absolute concentration method สำหรับการทดสอบความไวต่อยาในการปฏิบัติงานปกติ (เดิมใช้วิธี resistance ratio จนถึงปี 2540), ใช้ proportion method ในโครงการเฝ้าระวังการดื้อยา - Drug Resistance Surveillance และงานควบคุมคุณภาพ, ใช้

3.1 Absolute concentration method

มีการกำหนดความเข้มข้นของยาที่ใช้ในการทดสอบ (critical concentration) ของยาแต่ละชนิด เช่น 0.2 µg/ml สำหรับ isoniazid (H), 4.0 µg/ml สำหรับ streptomycin (S), 40.0 µg/ml สำหรับ rifampicin (R), 2.0 µg/ml สำหรับ ethambutol (E)

การทดสอบทำบนอาหาร 2 แบบ คืออาหารที่ไม่ผสมยา และ อาหารที่ผสมยา, ต้องมีเชื้อเจริญบนอาหารที่ไม่ผสมยามากกว่า 2000 colonies จึงจะอ่านผลการเจริญของเชื้อบนอาหารที่ผสมยา, ถ้ามีการเจริญของเชื้ออย่างน้อย 20 colonies บนอาหารที่ผสมยา ถือว่า เชื้อดื้อต่อยาชนิดนั้น

Bactec radiometric method ในงานวิจัย (ผู้ให้ข้อมูล: คุณชนิตา เจริญทอง กลุ่มงานชั้นสูงของกองวัณโรค)

^{viii}, ต้องควบคุมเรื่อง inoculum size, critical concentration ที่ใช้

3.2 Resistance ratio method

คล้ายกับ absolute concentration method แต่ทดสอบกับเชื้อวัณโรคมาตรฐาน เช่น H37Rv ด้วย เพื่อควบคุม variability in growing condition เช่นความแตกต่างของอาหารเลี้ยงเชื้อในแต่ละ batch; ถ้าค่า resistance ratio อย่างน้อย 4-8 ถือว่าเชื้อมีความไว; resistance ratio เท่ากับความเข้มข้นต่ำสุดในการยับยั้งการเจริญ (MIC) ของเชื้อวัณโรคที่ทดสอบ (คือมีการเจริญของเชื้อมากกว่า 20 colonies หรือ ไม่มีการเจริญของเชื้อ) หารด้วย MIC ของเชื้อวัณโรคมาตรฐาน; ต้องควบคุมเรื่อง inoculum size

$$\text{Resistance ratio} = \frac{\text{MIC ของเชื้อที่ทดสอบ}}{\text{MIC ของเชื้อมาตรฐาน}}$$

3.3 Proportion method

มี 2 วิธี คือ direct test ใช้ทดสอบกับสิ่งส่งตรวจที่ย้อม AFB เป็นบวก เท่านั้น และ indirect test ใช้ทดสอบกับ pure culture ซึ่งแยกได้จากสิ่งส่งตรวจ, การทดสอบทำบนอาหาร 2 แบบ คืออาหารที่ผสมยา และ อาหารที่ไม่ผสมยา, ถ้าสัดส่วนของ จำนวน colony ที่เจริญบนอาหารที่ผสมยา ต่อ จำนวน colony ที่เจริญบนอาหารที่ไม่ผสมยา อย่างน้อย 1%^{ix} ถือว่าเชื้อมีความไว

^{viii} คำนวณอีกรูปแบบหนึ่งได้ว่า ถ้าร้อยละของการติดเชื้อ

≥ 1% ถือว่า เชื้อมีความไว

ร้อยละของการติดเชื้อ =

$\frac{\text{เชื้อที่เจริญ} \geq 20 \text{ colonies บนอาหารที่ผสมยา}}{\text{เชื้อที่เจริญ} \geq 20 \text{ colonies บนอาหารที่ผสมยา} + \text{เชื้อที่เจริญ} < 20 \text{ colonies บนอาหารที่ไม่ผสมยา}} \times 100\%$

เชื้อเจริญ 2000 colonies บนอาหารที่ไม่ผสมยา

^{ix} บางแห่ง ใช้ 10% สำหรับ streptomycin

สัดส่วนของเชื้อมีความไว

$$= \frac{\text{จำนวน colony ที่เจริญบนอาหารที่ผสมยา}}{\text{จำนวน colony ที่เจริญบนอาหารที่ไม่ผสมยา}} \times 100\%$$

3.4 Radiometric method หรือ BACTEC method

หลักการของ Bactec radiometric method คือ เชื้อจะ metabolize กรดไขมัน (fatty acid-palmitic acid) ให้เป็นคาร์บอนไดออกไซด์, กรดไขมันจะถูก label ด้วย ¹⁴C, Bactec instrument สามารถตรวจวัดคาร์บอนไดออกไซด์ที่เกิดขึ้นได้, จำนวนคาร์บอนไดออกไซด์ที่เกิดขึ้น (หน่วยเป็น growth index-GI) เป็นตัววัดปริมาณการเจริญเติบโตของเชื้อ, การแปลผลใช้หลักการเดียวกับ proportion method คือ สัดส่วนของ GI บนอาหารที่ผสมยา ต่อ GI บนอาหารที่ไม่ผสมยา อย่างน้อย 1% ถือว่าเชื้อมีความไว^x

สัดส่วนของเชื้อมีความไว

$$= \frac{\text{GI บนอาหารที่ผสมยา}}{\text{GI บนอาหารที่ไม่ผสมยา}} \times 100\%$$

➤ การทดสอบความไวต่อยามีหลายวิธีซึ่งมีข้อจำกัดและเกณฑ์อ่านผลต่างกัน, ในกรณีที่ใช้วิธีทดสอบต่างกัน จึงไม่น่าจะสามารถเปรียบเทียบกันได้โดยตรง

^x Jacobs RF (1994) เห็นว่า “สำหรับการทดสอบความไวต่อยาด้วยระบบ BACTEC ดำเนินการเจริญเติบโตของเชื้อจำนวนเท่าใดก็ตามในขวดที่มียา ควรถือว่าเชื้อมีความไว”⁶⁶

ขนาดและแนวโน้มของปัญหาเชื้อวัณโรคชนิดดื้อยา

4 เชื้อดื้อยาชนิดปฐมภูมิ (Primary Drug Resistance)

การนำเสนอจะสรุปผลเฉพาะการศึกษาที่มีเอกสารฉบับเต็มหรือบทคัดย่อ เรียงตามหน่วยงานและตามลำดับปีที่ตีพิมพ์ผลงาน ส่วนในตารางจะรวมข้อมูลที่มีการอ้างถึงด้วย เรียงตามปีที่ตีพิมพ์ผลงาน

4.1 แนวโน้มการพบเชื้อดื้อยาชนิดปฐมภูมิ

ข้อมูลเรื่องแนวโน้มการพบเชื้อดื้อยาชนิดปฐมภูมิ ได้จากฐานข้อมูลหรือเอกสารของหน่วยงานต่างๆ และ รายงานผลการศึกษา ซึ่งมีการอ้างอิงถึงกันด้วย, ในกรณีที่ตัวเลขสำหรับข้อมูลเดียวกัน แตกต่างกัน ผู้ทบทวนฯจะใช้ตัวเลขในเอกสารอ้างอิงที่เป็นของหน่วยงานนั้นๆหรือของผู้ศึกษา, หากเป็นข้อมูลของหน่วยงานเดียวกัน จะแสดงตัวเลขที่ต่างกันไว้ด้วย, หากเป็นความเห็นของผู้ทบทวนฯ^{๑๖} จะเสนอเป็นตัวอักษรเอียง; แนวโน้มอัตราการพบเชื้อดื้อยาชนิดปฐมภูมิจากหน่วยงานต่างๆ แสดงไว้ในตารางที่ 3, แนวโน้มการดื้อยาชนิดปฐมภูมิต่อยาหลัก แสดงไว้ในภาพที่ 5, ภาพที่ 6, ภาพที่ 7, ภาพที่ 8; แนวโน้มเชื้อดื้อยาชนิดปฐมภูมิต่อยาหลายขนาน แสดงไว้ในภาพที่ 9

กลุ่มงานชันสูตร กองวัณโรค (รายงาน ก)^{๑๖} มีข้อมูลอัตราการดื้อยาชนิดปฐมภูมิต่อยาหลัก (H, S, R, E) มาตั้งแต่ปี 2528 (ข้อมูลระหว่างปี

2528-2534 เก็บเป็นช่วง 2-3 ปี, เป็นข้อมูลรายปีตั้งแต่ปี 2534), ข้อมูลอัตราการดื้อยาชนิดปฐมภูมิต่อยาหลายขนาน (MDR-TB) เป็นรายปีตั้งแต่ปี 2534; การดื้อยาชนิดปฐมภูมิระหว่างปี 2534-2538 มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตลอด ยกเว้นต่อ H ทั้งหมด, ต่อ R ทั้งหมด, MDR ในปี 2538 ซึ่งน้อยกว่าในปี 2537

กองวัณโรค (รายงาน ข)^{๑๖} มีข้อมูลอัตราการดื้อยาทั้งชนิดปฐมภูมิต่อยาหลัก (H, S, R, E) และอัตราการดื้อยาชนิดปฐมภูมิต่อยาหลายขนาน (MDR-TB) เป็นรายปีในช่วงปี 2531-2539, แนวโน้มการดื้อยาหลักมีลักษณะขึ้นลง ส่วนการดื้อยาหลายขนาน มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตลอดในช่วง 2531-2539

เนื่องจากข้อมูลระดับประเทศยังไม่สมบูรณ์ ข้อมูลการดื้อยาชนิดปฐมภูมิของกองวัณโรค โดยเฉพาะเชื้อดื้อยาหลายขนาน จึงถูกใช้อ้างอิงหรือประมาณค่าเป็นข้อมูลของประเทศไทย เช่น

ในบทความเรื่อง “MDR-TB กำลังจะระบาดในประเทศไทย” นัตตา ศรีชาติ (2539)^{๑๗} ได้สรุปเหตุการณ์ซึ่งสะท้อนถึง การกลับมาเป็นปัญหาฉุกเฉินระดับโลกของวัณโรค ลักษณะและสาเหตุของการระบาดของเชื้อดื้อยาหลายขนาน ในสหรัฐอเมริกา และเครื่องบ่งชี้ว่าสถานการณ์ในประเทศไทยเป็นที่น่าวิตก (การเพิ่มขึ้นของอัตราการพบเชื้อดื้อยาในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ โดยเฉพาะเชื้อ MDR-TB เป็นเครื่องบ่งชี้ประการหนึ่ง) หากไม่รีบดำเนินการปรับปรุงบริการการรักษาตามรูปแบบคลินิกวัณโรค และไม่นำเอา

^{๑๖} การบรรยายลักษณะ/แนวโน้มของอัตราการดื้อยา เป็นความเห็นของผู้ทบทวนฯ เนื่องจากข้อมูลของหน่วยงานต่างๆ มีเฉพาะตัวเลข ยกเว้นในกรณีที่เสนอผลการศึกษาในวารสารทางการแพทย์

การรักษาด้วยระบบยาระยะสั้นโดยมีผู้ดูแลกำกับการบริหารยา (directly observed therapy, short course-DOTS) หรือการรักษาแบบมีพี่เลี้ยง มาใช้เป็นการด่วน ประเทศไทยจะต้องประสบกับการระบาดของวัณโรคและการระบาดของ MDR-TB อย่างแน่นอน

ในรายงานการเฝ้าระวังโรคประจำสัปดาห์ ของกองระบาดวิทยา เรื่อง “สถานการณ์วัณโรคที่ติดต่อหลายชนิดในประเทศไทย, พ.ศ. 2539” ธนรักษ์ ผลิพัฒน์ และคณะ (2540)¹⁸ ได้สรุปความหมาย, การกลายพันธุ์และประเภทของ MDR-TB; รวบรวมการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาของวัณโรค และสรุปว่า สถานการณ์ MDR-TB ของไทยมีแนวโน้มที่จะมีความรุนแรงเพิ่มมากขึ้น ส่วนอัตราการพบ MDR-TB ที่แท้จริงยังไม่สามารถสรุป เนื่องจากข้อมูลที่มีอยู่เป็น Initial Drug Resistance, เสนอแนะให้พัฒนาระบบเฝ้าระวังวัณโรคที่มีอยู่แล้ว ให้สามารถครอบคลุมปัญหาใหม่ และให้มีการศึกษาวิจัยสำหรับการวางแผนและป้องกันปัญหา เช่น ระบาดวิทยาของผู้ติดเชื้อ MDR-TB

ในหนังสือเรื่อง An Update on Infectious Diseases V ของสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย บทที่เกี่ยวกับ Multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) เจริญ ชูโชติถาวร (2541)⁹ ได้แสดงความชุกของการดื้อยาวัณโรคก่อนการรักษาในผู้ป่วยใหม่ของกองวัณโรคระหว่างปี 2531-2539 (ซึ่งแตกต่างจากเอกสารเผยแพร่ของกลุ่มงานชั้นสูตร กองวัณโรค¹⁶ และการอ้างอิงของนิตดา ศรียาภย์¹⁷ และ ของ ธนรักษ์ ผลิพัฒน์¹⁸) ว่า มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อ MDR, แสดงความชุกของการดื้อยาวัณโรคก่อนการรักษาในผู้ป่วยใหม่ที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยของโรงพยาบาลโรคทรวง

อก ระหว่างปี 2531-2536 เปรียบเทียบกับปี 2539 ว่าการดื้อยา R และ MDR เพิ่มขึ้น (MDR เพิ่มขึ้น 3 เท่าในเวลา 3 ปี)

ศูนย์วัณโรคเขต 3 ชลบุรี (รายงาน ก¹⁹, รายงาน ข²⁰) มีข้อมูลการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาชนิดปฐมภูมิต่อยาหลัก และ MDR ระหว่างปี 2536-2539; การดื้อยามีลักษณะขึ้นลง แต่การดื้อต่อยา R, E มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ส่วนการดื้อต่อยา S, MDR ค่อนข้างคงที่

ศูนย์วัณโรคเขต 5 นครราชสีมา (รายงาน ก)²¹ มีข้อมูลการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาชนิดปฐมภูมิต่อยา H, S ในปี 2528-2530, (รายงาน ข)²² มีข้อมูลการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาชนิดปฐมภูมิต่อยาหลัก ในปีงบประมาณ 2528-2531 และ 2533; ตัวเลขอัตราการดื้อต่อ H ระหว่างปี 2528-2530, ต่อ S ของปี 2528 ในรายงาน ก ต่างจากในรายงาน ข; อัตราการดื้อต่อยา H, S มีลักษณะขึ้นลง; อัตราการดื้อต่อยา R, E มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น; ตัวเลขอัตราดื้อต่อยา R ในปี 2533 ในการศึกษาขึ้นอยู่กับระดับสูงเมื่อเทียบกับเอกสารอ้างอิงส่วนใหญ่

ศูนย์วัณโรคเขต 5 นครราชสีมา (รายงาน ค)²³ มีข้อมูลการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาชนิดปฐมภูมิต่อยาหลัก ในปี 2528-2539 ตัวเลขอัตราการดื้อต่อ H ระหว่างปี 2528-2530, ต่อ S ของปี 2528 ในรายงาน ค ต่างจากในรายงาน ก; ต่อ S, R ของปี 2531 ในรายงาน ค ต่างจากในรายงาน ข; ต่อ H, S, R, E ของปี 2539 ในรายงาน ค ต่างจากในรายงาน ง; ตัวเลขอัตราการดื้อยามีลักษณะขึ้นลง; ตัวเลขอัตราดื้อต่อยา R ของปี 2532-2534 ต่อยา H, S ของปี 2533 ในการศึกษาขึ้นอยู่กับระดับสูงเมื่อเทียบกับเอกสารอ้างอิงส่วนใหญ่

ศูนย์วัณโรคเขต 5 นครราชสีมา (รายงาน ง)

²⁴ มีข้อมูลการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาชนิดปฐมภูมิต่อยาหลัก ในปี 2538-2540; อัตราการดื้อต่อยา S มีแนวโน้มลดลง; อัตราการดื้อต่อยา H, R, E มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น

ศูนย์วัณโรคเขต 12 ชะลา (รายงาน ก)²⁵ มีข้อมูลการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาชนิดปฐมภูมิต่อยาหลัก ในช่วงปีงบประมาณ 2529-2532; อัตราการดื้อต่อยา H, S, E มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในช่วงปีงบประมาณ 2529-2531 แล้วลดลงอย่างมาก ในปี 2532; อัตราการดื้อต่อยา R มีแนวโน้มลดลงในช่วงปีงบประมาณ 2530-2532; ตัวเลขอัตราการดื้อต่อยา H, S โดยเฉพาะในปี 2531 ในการศึกษาที่อยู่ในระดับสูงเมื่อเทียบกับเอกสารอ้างอิงส่วนใหญ่

ศูนย์วัณโรคเขต 12 ชะลา (รายงาน ข)²⁶ มีข้อมูลการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาชนิดปฐมภูมิต่อยาหลัก ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2534, ข้อมูลเชื้อดื้อยาหลายขนาน ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2537^{xx}; การดื้อยาชนิดปฐมภูมิระหว่างปีงบประมาณ 2534-2539 มีลักษณะขึ้นลง, การดื้อต่อยา S, R, E, MDR ในปีงบประมาณ 2539 มากกว่าในปีงบประมาณ 2538

➤ ยังไม่มีข้อมูลแนวโน้มของเชื้อดื้อยาชนิดปฐมภูมิในระดับประเทศ เนื่องจากการเฝ้าระวังเชื้อวัณโรคดื้อยาในระดับประเทศเพิ่งเริ่มดำเนินการเมื่อปี 2539

^{xx} ข้อมูล MDR ในช่วง 2534-2536 อยู่ในระหว่างรวบรวม (ผู้ให้ข้อมูล-คุณ เพลินพิศ เทศกร หัวหน้าหน่วยชันสูตร ศูนย์วัณโรคเขต 12 ชะลา)

4.2 รายงานอัตราการพบเชื้อดื้อยาชนิดปฐมภูมิจากหน่วยงานต่าง ๆ

อัตราเชื้อดื้อยาชนิดปฐมภูมิ จากการศึกษาต่างๆ แสดงไว้ใน ตารางที่ 4

4.2.1 ข้อมูลระดับประเทศ

ใน WHO Report on The Tuberculosis Epidemic 1997²⁷ ระบุว่าปี 2539 มีผู้ป่วยวัณโรคที่เป็น MDR-TB ในไทยประมาณ 3,000 ราย

กองวัณโรคโดยความสนับสนุนจากองค์การอนามัยโลก เริ่มโครงการศึกษา ‘การเฝ้าระวังการต้านยารักษาวัณโรคในประเทศไทย’ เป็นครั้งแรกเมื่อปี 2539 โดยมีพื้นที่ในโครงการทั่วประเทศรวม 85 กลุ่ม ใน 46 จังหวัด กำหนดจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม 15 ราย รวมผู้ป่วยทั้งหมด 1,275 ราย, ข้อมูลที่แสดงในรายงานฉบับนี้ เป็นข้อมูลเบื้องต้นซึ่งกลุ่มงานชันสูตร กองวัณโรค รวบรวมได้จำนวน 1,090 ราย (ข้อมูลเมื่อ 28 ตุลาคม 2541²⁸) พบว่า อัตราการดื้อยาทั้งหมด 25.8%, ต่อ H ทั้งหมด 12.6%, ต่อ S ทั้งหมด 11.6%, ต่อ R ทั้งหมด 6.6%, ต่อ E ทั้งหมด 7.0%, MDR 2.6%

4.2.2 รายงานฉบับแรก

รายงานอัตราการดื้อยาชนิดปฐมภูมิของเชื้อวัณโรค ที่ปรากฏเป็นฉบับแรกในวารสารทางการแพทย์ ในประเทศไทยได้แก่ รายงานของชัยเวช นุชประยูร และคณะ (2512)²⁹ ซึ่งศึกษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ของคลินิกโรคทรวงอกในความอุปถัมภ์ของสมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยฯ ระหว่างมกราคม 2509-ธันวาคม 2510 จำนวน 185 ราย พบว่า อัตราเชื้อดื้อยาปฐมภูมิ

ทั้งหมด 24.8%; เป็นชนิดดื้อต่อ H ทั้งหมด 14.6%, ต่อ S ทั้งหมด 10.2%, ต่อ P ทั้งหมด 8.7%; ผู้ศึกษาเห็นว่าอัตราการดื้อยาปรูมภูมิที่สูงนี้ อาจมีสาเหตุจากผู้ป่วยใหม่ในการศึกษาได้รับเชืชนิดดื้อยาทุติยภูมิ จากผู้ป่วยที่รักษาไม่เพียงพอ หรือ ไม่ทราบว่าตัวเองเคยได้รับยาวัณโรคมามาก่อน เช่น การซ่อนยาแก้ออกจากร้านขายยา (unintentionally concealed history of previous chemotherapy)

4.2.3 รายงานจากหน่วยงานในสังกัดกรมควบคุมโรคติดต่อ

สถานตรวจโรคปอดกรุงเทพฯ กองวัณโรค:
ประชา เขียววิทย์ และคณะ (2530)³⁰ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ระหว่างกุมภาพันธ์ 2528-กรกฎาคม 2530 จำนวน 650 ราย พบว่า อัตราเชื้อดื้อยาปรูมภูมิทั้งหมด 16.9%; เป็นชนิดดื้อต่อ H ทั้งหมด 10.2%, ต่อ S ทั้งหมด 8.6%, ต่อ R ทั้งหมด 1.7%, ต่อ E ทั้งหมด 0.9%, ต่อ H+R 0.2%

สมศักดิ์ เจริญทอง และคณะ (2536)³¹ ศึกษาเชื้อวัณโรคจำนวน 422 สายพันธุ์ ที่แยกได้จากเสมหะของผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ของกองวัณโรค พบว่าอัตราการดื้อยา Z 5.93% ผู้ศึกษาเห็นว่า การทดสอบความไวต่อยา Z โดยตรวจหาเอนไซม์ pyrazinamidase (PZase)^{xiii} ตามวิธีของ

Wayne ทำได้ง่าย, ไม่ยุ่งยาก, รวดเร็ว สามารถรู้ผลได้ภายใน 1 สัปดาห์ (หลังจาก subculture ไว้จนได้อายุประมาณ 3 สัปดาห์) และให้ผลคงที่จากการทำซ้ำ (reproductibility)

ดารณี วิรัชกิจจา และคณะ (2539)³² ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ตั้งแต่พฤษภาคม 2537 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ติดเชืเอคส์ จำนวน 103 ราย กับ กลุ่มที่ไม่ติดเชืเอคส์ จำนวน 213 ราย พบว่า การดื้อยาไม่แตกต่างกัน ยกเว้นการดื้อต่อ H+S [จากรายงานดังกล่าว คำนวณได้ อัตราเชืดื้อยาปรูมภูมิทั้งหมด 24.0%; เป็นชนิดดื้อต่อ H+R+ยาอื่นๆ 2.8%, ไม่ทราบอัตราการดื้อยาทั้งหมดของยาแต่ละตัว]

โรงพยาบาลโรคทรวงอก:

วิจิตรา ปราณสุจริต และคณะ (2538)³³ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ระหว่างมิถุนายน-ธันวาคม 2535 จำนวน 141 ราย พบว่า อัตราการดื้อยา Z 7.84% การศึกษานี้เป็นครั้งแรกในประเทศไทย ที่นำวิธีการเพาะเชื้อวัณโรคโดยใช้สารกัมมันตภาพรังสี (คาร์บอน-14) มาศึกษาการดื้อต่อยา Z

ผู้ศึกษาเห็นว่า การเพาะเชื้อโดยใช้สารกัมมันตภาพรังสี ให้อัตราการเพาะเชื้อพบเชื้อวัณโรคสูงกว่าวิธีทั่วไป, ให้ผลการทดสอบการดื้อ

^{xiii} การทดสอบความไวต่อยา Z มีลักษณะต่างจากการทดสอบความไวต่อยาวัณโรคอื่นๆ เนื่องจากยา Z ออกฤทธิ์ฆ่าเชืได้ดีในสภาวะที่เป็นกรด, การทดสอบจึงจำเป็นต้องปรับลด pH ของอาหารเลี้ยงเชืให้เป็น pH 5.5 ซึ่งในสภาวะดังกล่าว เชื้อวัณโรคส่วนใหญ่จะไม่เจริญเติบโต หรือ หากเจริญเติบโตก็ไม่สมบูรณ์ มีผู้ใช้การตรวจวัด pyrazinamidase activity เพื่อตรวจคัดกรองเชืวัณโรคที่ดื้อต่อ Z (เชืที่ไวต่อ Z จะมี enzyme, เชืที่ดื้อต่อ Z จะไม่มี enzyme) แต่มีการศึกษาในระยะหลัง พบว่า ไม่มีความสัมพันธ์โดยตรง

ระหว่าง loss of pyrazinamidase activity กับ การดื้อยา, บางการศึกษาพบว่า เชื้อที่ดื้อต่อยา Z ยังมี pyrazinamidase activity อยู่ (อ้างในเอกสารอ้างอิงที่ 9,10)

อาจารย์ นายแพทย์ ประสิทธิ์ ผลิผลการพิมพ์ ให้ข้อมูลเพิ่มเติมว่า "ปัจจุบันสามารถศึกษา mutation ใน pyrazinamidase gene (pncA) ได้ และพบว่า เชื้อวัณโรคที่ดื้อยา Z ส่วนมาก มี mutation ที่ยีนดังกล่าว แต่ก็มีบางสายพันธุ์ที่ไม่พบ mutation"

ยาได้รวดเร็วกว่า แต่มีข้อเสียในเรื่อง ความหวาน เกรงอันตรายของสารกัมมันตภาพรังสี, ราคาของ อาหารเลี้ยงเชื้อสำเร็จรูป และ เครื่องอ่านผลการ เพาะเชื้อ

มานิตย์ กันภัย และคณะ (2540)³⁴ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ระหว่างมิถุนายน-ธันวาคม 2538 จำนวน 347 ราย พบว่า อัตราการติดเชื้อ H ทั้งหมด 4.9%, ต่อ S ทั้งหมด 5.8%, ต่อ R ทั้งหมด 8.9%, ต่อ E ทั้งหมด 2.0%, MDR 2.3%, ต่อ Ofx ทั้งหมด 4.3% ผู้ศึกษาเห็นว่า จำเป็นต้องมีการทดสอบความไวต่อยา Ofx ก่อนที่จะใช้รักษา เนื่องจากพบการติดเชื้อยา Ofx ได้ ในผู้ป่วยซึ่งไม่มีประวัติการใช้ยา Ofx มาก่อน (แต่มีการใช้ Ofx ในการรักษาโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจและทางเดินปัสสาวะ)

จิรกันต์ ปุญญโสพรรณ และคณะ (2540)³⁵ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ระหว่างมิถุนายน-ธันวาคม 2538 จำนวน 347 ราย พบว่า อัตราการติดเชื้อ H ทั้งหมด 4.9%, ต่อ S ทั้งหมด 5.8%, ต่อ R ทั้งหมด 8.9%, ต่อ E ทั้งหมด 2.0%, MDR 2.3%, ต่อ Cfx ทั้งหมด 8.3%

สมณวิธ ทัพพะวัฒนะ และคณะ (2541)³⁶ ศึกษาผู้ป่วยใหม่ระหว่างมิถุนายน-ธันวาคม 2538 จำนวน 347 ราย^{iv} พบว่า อัตราการติดเชื้อ H ทั้งหมด 4.9%, ต่อ S ทั้งหมด 5.8%, ต่อ R ทั้งหมด 8.9%, ต่อ E ทั้งหมด 2.0%, MDR 2.3%, ต่อ Ofx ทั้งหมด 4.3%, ต่อ Cfx ทั้งหมด 8.3%; ติดเชื้อทั้ง Ofx และ Cfx 1.4%

^{iv} ผู้ป่วยในการศึกษาของมานิตย์ กันภัย และคณะ (2540), จิรกันต์ ปุญญโสพรรณ และคณะ (2540), และ สมณวิธ ทัพพะวัฒนะ และคณะ (2541) เป็นผู้ป่วยกลุ่มเดียวกัน

ณัฐยา อมาตยกุล และคณะ (2541)³⁷ ศึกษาผู้ป่วยใหม่ที่มีการติดเชื้อเอชไอวี, ผลเพาะเชื้อพบเชื้อวัณโรคและมีผลการทดสอบการดื้อยา ระหว่าง 2 มกราคม-30 ธันวาคม 2539 จำนวน 376 ราย พบว่าอัตราการติดเชื้อ H ทั้งหมด 15.7%, ต่อ S ทั้งหมด 9.3%, ต่อ R ทั้งหมด 14.3%, ต่อ E ทั้งหมด 1.3%, ต่อ Km ทั้งหมด 2.1%, MDR 8.8%, เปรียบเทียบกับรายงานของประชุม หงษ์เทียมทอง และคณะ (2537) แล้วพบว่า ความชุกของการดื้อยา H, E ไม่แตกต่างกัน; ต่อ S ลดลง; ต่อ R และ MDR เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (มากกว่า 3 เท่าใน 3 ปี)

ประทีป แสงตะวัน และคณะ (2541)³⁸ ศึกษาผู้ป่วยใหม่ในปี 2539 จำนวน 1375 ราย พบว่า อัตราการดื้อยาทั้งหมด 20.9%, ติดเชื้อ H ทั้งหมด 8.3%, ต่อ S ทั้งหมด 6.6%, ต่อ R ทั้งหมด 12.6%, ต่อ E ทั้งหมด 0.8%, ต่อ Km ทั้งหมด 1.1%, ต่อ O ทั้งหมด 1.8%, MDR 4.2%; ผู้ศึกษาเห็นว่าอัตราการดื้อยาอยู่ในระดับสูง จำเป็นต้องควบคุมสถานการณ์ให้ดีขึ้นโดยด่วน, การพบว่าการดื้อยาต่อ R สูงกว่า อัตราการติดเชื้อ H แตกต่างลักษณะที่พบในอดีต จะต้องติดตามต่อไป

สำนักงานควบคุมโรคติดต่อเขต 3 ชลบุรี/ศูนย์วัณโรคเขต 3 ชลบุรี:

กัลยาณี ลิขิตพงศ์ธร และคณะ (2541)¹⁰ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ระหว่างปี 2536-2538 จำนวน 597 ราย พบว่า อัตราการติดเชื้อยาปฐมภูมิทั้งหมด 19.1%; ต่อ H ทั้งหมด 12.4 %; ต่อ S ทั้งหมด 11.4%; ต่อ R ทั้งหมด 4.0%; ต่อ E ทั้งหมด 2.0%; MDR 2.7%; ผู้ศึกษาเห็นว่าแนวโน้มการดื้อยาในช่วง 3 ปี ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ชูชัย ตูลาภรณ์ (2541)²⁰ รายงานสถานการณ์วัณโรคในเขตภาคตะวันออก และมีข้อมูลอัตราการดื้อยาของศูนย์วัณโรคเขต 3 ชลบุรี ระหว่างปี 2536-2539²¹ จำนวน 725 ราย พบว่า

- อัตราเชื้อดื้อยาปฐมภูมิต่อ H ทั้งหมด 11.7% [ในปี 2536 13.6%, ในปี 2537 9.9%, ในปี 2538 14.4%, ในปี 2539 7.8%]
- ต่อ S ทั้งหมด 10.6% [ในปี 2536 11.6%, ในปี 2537 10.8%, ในปี 2538 11.9%, ในปี 2539 10.9%]
- ต่อ R ทั้งหมด 4.3% [ในปี 2536 3.5%, ในปี 2537 4.7%, ในปี 2538 3.6%, ในปี 2539 9.4%]
- ต่อ E ทั้งหมด 1.9% [ในปี 2536 1.5%, ในปี 2537 2.6%, ในปี 2538 1.8%, ในปี 2539 3.9]
- MDR 2.6% [ในปี 2536 2.5%, ในปี 2537 3.0%, ในปี 2538 2.4%, ในปี 2539 2.4%]

ผู้ศึกษาเห็นว่า อัตราการดื้อยา MDR ที่ศูนย์วัณโรคเขต 3 ยังต่ำเมื่อเทียบกับอัตราของประเทศไทยที่รายงานโดยองค์การอนามัยโลก (3.8%) แต่อัตราการดื้อยา R เพิ่มขึ้นมาก จึงเห็นด้วยกับการมุ่งเน้นการรักษาโดยวิธี DOTS เพื่อป้องกันการเกิดเชื้อ MDR-TB

สำนักงานควบคุมโรคติดต่อเขต 5 นครราชสีมา/ศูนย์วัณโรคเขต 5 นครราชสีมา:

²⁰ ข้อมูลในช่วงปี 2536-2538 ของกัลยาณี ลีจิตพงศ์ธ และคณะ (2541) และ ชูชัย ตูลาภรณ์ (2541) เป็นฐานข้อมูลเดียวกัน

อภิวัฒน์ อรรถกระวีสุนทร และคณะ (2528)

³⁹ ศึกษาผู้ป่วยใหม่ระหว่างตุลาคม 2526-กันยายน 2527 จำนวน 557 ราย พบว่า อัตราเชื้อดื้อยาปฐมภูมิทั้งหมด 35.7%, เป็นชนิดดื้อต่อ H ทั้งหมด 22.7%, ต่อ S ทั้งหมด 10.6%, ต่อ R ทั้งหมด 2.9%, ต่อ E ทั้งหมด 11.9%

สุนันทา มงคลจิตร และคณะ (2532)²¹ ศึกษาผู้ป่วยใหม่ระหว่างปี 2528-2530 จำนวน 1442 ราย พบว่า อัตราเชื้อดื้อยาปฐมภูมิทั้งหมด 19.0%, เป็นชนิดดื้อต่อ H ทั้งหมด 15.5%, ต่อ S ทั้งหมด 7.0%

มนฤดี ณ สงขลา และคณะ (2535)²² ศึกษาผู้ป่วยใหม่ระหว่างปีงบประมาณ 2528-2531 และ 2533 จำนวน 1697 ราย พบว่า อัตราเชื้อดื้อยาปฐมภูมิทั้งหมด 22.5%, ดื้อต่อ H ทั้งหมด 15.2%, ต่อ S ทั้งหมด 6.9%, ต่อ R ทั้งหมด 5.5%, ต่อ E ทั้งหมด 1.8%

ผู้ศึกษาเห็นว่าแนวโน้มการดื้อยาต่อ H และ S ก่อนข้างคงที่ ส่วนการดื้อต่อ R และ E มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อยๆทุกปี อาจเนื่องจากการใช้ยาในโครงการ NSCC (National Short Course Chemotherapy), ขาดระบบการติดตามผู้ป่วยที่ดีพอ และเสนอแนะให้เข้มงวดมากขึ้นในการซักประวัติการรักษาในอดีต, การคัดเลือกระบบยาในโครงการ NSCC และให้ใช้ยาพร้อมเม็ด (combined drug) ที่มีประสิทธิภาพ

สำนักงานควบคุมโรคติดต่อเขต 6 ขอนแก่น/ศูนย์วัณโรคเขต 6 ขอนแก่น:

เสรี สิงห์ทอง และคณะ (2541)⁴⁰ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ ระหว่างมกราคม-เมษายน 2539 จำนวน 211 ราย พบว่าดื้อต่อ H

ทั้งหมด 7.1%, ต่อ S ทั้งหมด 5.2%, ต่อ R ทั้งหมด 0.9%, ต่อ E ทั้งหมด 0.9%, MDR 1.9%

สำนักงานควบคุมโรคติดต่อเขต 10 เชียงใหม่/ศูนย์วัณโรคเขต 10 เชียงใหม่:

สมพร สิริภัทรวณิช⁴¹ รายงานการพบเชื้อดื้อยาในผู้ป่วยรายใหม่ ระหว่างปี 2528-2533 จำนวน 1,340 ราย พบว่าดื้อต่อ H ทั้งหมด 9.2%, ต่อ S ทั้งหมด 5.2%, ต่อ R ทั้งหมด 0.9%, ต่อ E ทั้งหมด 0.8%

สำนักงานควบคุมโรคติดต่อเขต 12 สงขลา/ศูนย์วัณโรคเขต 12 สงขลา:

ยุทธิชัย เกษตรเจริญ และคณะ (2533)²⁵ ศึกษาผู้ป่วยระหว่างปีงบประมาณ 2529-2532 จำนวน 1383 ราย พบว่า อัตราเชื้อดื้อยาต่อ H ทั้งหมด 16.6%, ต่อ S ทั้งหมด 8.8%, ต่อ R ทั้งหมด 4.0%, ต่อ E ทั้งหมด 2.5%

ผู้ศึกษารายงานประสิทธิผลของการรักษาในช่วงเวลาเดียวกันและเห็นว่า อัตราการดื้อยาในช่วงที่ศึกษามีผลกระทบต่อประสิทธิผลของการรักษาด้วยระบบยาที่ใช้อยู่ น้อยมาก และเสนอว่าการเพิ่ม S, E ในระยะเข้มข้น ควรจะพิจารณาใช้เป็นรายๆ (individual basis) ไม่ควรใช้ทั่วไปแบบ field condition เนื่องจากจะสิ้นเปลืองงบประมาณและจะมีปัญหาเรื่องภาวะแทรกซ้อนเพิ่มขึ้น

4.2.4 รายงานจากโรงเรียนแพทย์, โรงพยาบาลและหน่วยงานอื่นๆ

Brodie JL และคณะ (2514)⁴² ศึกษาผู้ป่วยใหม่ของโรงพยาบาลจังหวัดเชียงใหม่ระหว่างปี 2512-2513 จำนวน 23 ราย พบว่า อัตราการ

ดื้อยาทั้งหมด 43.5% (17.4% จากจำนวนทดสอบ 69)

ผู้ศึกษาเห็นว่าอัตราการดื้อยาที่สูงนี้ อาจแสดงถึงมีการแพร่เชื้อดื้อยา และเสนอให้มีการตรวจสอบการบริหารยา เช่น การตรวจปัสสาวะหรือเลือด, ให้มี good medical supervision หากมีการใช้ R

สงคราม ทรัพย์เจริญ และคณะ (2527)¹ ศึกษาผู้ป่วยใหม่ของโรงพยาบาลสมาคมปราบวัณโรคฯ ระหว่างปี 2520-2523 จำนวน 865 ราย พบว่า อัตราเชื้อดื้อยาทั้งหมด 30.4%, เป็นชนิดดื้อต่อ H ทั้งหมด 18.0%, ต่อ S ทั้งหมด 16.3%, ต่อ E ทั้งหมด 4.2%, ต่อ P ทั้งหมด 12.1%; อัตราเชื้อดื้อยา 3 ชนิด (H+S+P) เพิ่มขึ้นจากการศึกษาระหว่าง 2509-2510 อย่างมีนัยสำคัญ (1.1% -> 4.3%)

สุนทร เจริญสุข และคณะ (2535)⁴³ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ของโรงพยาบาลสตูลระหว่างปี 2532-2534 จำนวน 56 ราย พบว่า อัตราเชื้อดื้อยาทั้งหมด 28.4%, เป็นชนิดดื้อต่อ H ทั้งหมด 25.1%, ต่อ S ทั้งหมด 10.7%, ต่อ R ทั้งหมด 10.7%, ต่อ E ทั้งหมด 7.2%, ต่อ Cs ทั้งหมด 3.6%, ต่อ Km ทั้งหมด 0%

ผู้ศึกษาเห็นว่าอัตราการดื้อยาต่อ H ซึ่งสูงกว่ารายงานอื่น อาจเนื่องจากผู้ป่วยวัณโรคที่จังหวัดสตูลยังได้รับการรักษาด้วย isoniazone (isoniazid +thiacetazone) เป็นจำนวนมาก (ระบบยาระยะสั้นยังไม่แพร่หลาย)

มัญญู ลิเชวงวงศ์ และคณะ (2538)⁴⁴ ศึกษาผู้ป่วยใหม่ของโรงพยาบาลวิชัยยุทธ จำนวน 70 ราย พบอัตราการพบเชื้อ MDR 10%

เนาวรัตน์ กันยานนท์ และคณะ (2541)⁴⁵ ศึกษาผู้ป่วยใหม่ของโรงพยาบาลรัฐบาลทุกแห่ง และ โรงพยาบาลเอกชน 1 แห่งในจังหวัด เชียงราย ระหว่างพฤษภาคม 2539-เมษายน 2540 จำนวน 1,091 ราย พบว่า อัตราการคือ ต่อ H ทั้งหมด 13.2%, ต่อ S ทั้งหมด 15.6%, ต่อ R ทั้งหมด 10.7%, ต่อ E ทั้งหมด 5.7%, MDR 6.3%

➤ ข้อจำกัดที่สำคัญในการใช้ประโยชน์จาก ข้อมูลอัตราการพบเชื้อคือยาวัณโรคใน รายงานต่างๆคือ มีการใช้วิธีทดสอบ ความไวต่อยา ความเข้มข้นของยาที่ ทดสอบ และเกณฑ์ “คือยา” ที่แตก ต่างกัน

5 เชื้อคือยาสินทุติยภูมิ (Secondary or Acquired Drug Resistance)

5.1 แนวโน้มการคือยาสินทุติยภูมิ

แนวโน้มการคือยาสินทุติยภูมิ จากหน่วยงาน ต่างๆแสดงไว้ในตารางที่ 5, แนวโน้มการคือยา สินทุติยภูมิต่อยาหลัก แสดงไว้ในภาพที่ 10, ภาพที่ 11, ภาพที่ 12, ภาพที่ 13

➤ ข้อมูลขนาดและแนวโน้มเชื้อคือยาสิน ทุติยภูมิ (ADR) ของกองวัณโรคหรือ ศูนย์วัณโรค ไม่ได้แสดงถึงปัญหา ADR ของหน่วยงานที่ทำการทดสอบ เนื่องจาก ฐานข้อมูลรวมผู้ป่วยของศูนย์วัณโรคหรือ โรงพยาบาลต่างๆอยู่ด้วย, การศึกษา ปัญหา ADR สำหรับแต่ละพื้นที่จึงควร แยกข้อมูลตามสถานบริการที่เคยได้รับการ รักษา ที่อยู่-ที่ทำงานของผู้ป่วย และ ต้องมีความครอบคลุมผู้ป่วยที่เคยได้รับการ รักษามาก่อนหรือการรักษาในขณะ นั้นล้มเหลว ได้ทั้งหมด หรือมีการสุ่ม ประชากรตัวอย่างที่เหมาะสม

กลุ่มงานชั้นสูตร กองวัณโรค¹⁶ มีข้อมูลการคือ ยาสินทุติยภูมิต่อยาหลัก ตั้งแต่ปี 2531 แนว โโน้มการคือยาต่อ H มีลักษณะขึ้นลง, ส่วนการคือ ยาต่อ S, R, E มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น

ข้อมูลของศูนย์วัณโรคเขต 5 นครราชสีมา²¹ ระหว่างปี 2528-2530 การคือยาต่อ S มี ลักษณะขึ้นลง, ต่อ H มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น

ข้อมูลของศูนย์วัณโรคเขต 12 ยะลา²⁶ ระหว่าง ปี 2534-2539 การคือต่อ H, S, R, E มี ลักษณะขึ้นลง

5.2 อัตราเชื้อคือยาสินทุติยภูมิ จาก การศึกษาต่างๆ

อัตราการคือยาสินทุติยภูมิ จากการศึกษาต่างๆ แสดงไว้ในตารางที่ 6

Brodie JL และคณะ (2514)⁴² ศึกษาผู้ป่วยที่ มีประวัติเคยรักษาวัณโรคของโรงพยาบาลจังหวัด เชียงใหม่ ระหว่างปี 2512-2513 จำนวน 21 ราย พบว่า อัตราการคือยาทั้งหมด 36.5% (จาก จำนวนทดสอบ 63)

อนุชา จิตตินันท์ และคณะ (2525)⁴⁶ ศึกษา ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาแล้วแต่ยังตรวจพบเชื้อ ในเสมหะของกองวัณโรค 57 รายซึ่งเคยได้รับ H, S, P มาก่อน พบว่าอัตราการคือต่อ H

ทั้งหมด 84.2%, ต่อ S ทั้งหมด 61.9%, ต่อ P ทั้งหมด 84.9%

สุนันทา มงคลจิตร และคณะ (2532)²¹ ศึกษาผู้ป่วยเก่าที่การรักษาครั้งแรกไม่ได้ผลของศูนย์วัณโรคเขต 5 นครราชสีมาระหว่างปี 2528-2530 จำนวน 800 ราย แยกเป็นผู้ป่วยเก่าของศูนย์ฯ 515 ราย และผู้ป่วยส่งจากโรงพยาบาล 285 ราย (ซึ่งไม่สามารถแยกกว่าเป็นผู้ป่วยใหม่หรือเก่า) พบว่าในผู้ป่วยเก่าของศูนย์ฯ อัตราการติดต่อ H ทั้งหมด 72.4%, ต่อ S ทั้งหมด 26.8%

มณูญ สีเขววงค์ และคณะ (2538)⁴⁴ ศึกษาผู้ป่วยซึ่งเคยได้รับการรักษาวัณโรคมาก่อนของโรงพยาบาลวิชัยยุทธ จำนวน 20 ราย พบอัตราการพบเชื้อ MDR 25%

ประทีป แสงตะวัน และคณะ (2541)³⁸ ศึกษาผู้ป่วยเก่าโรงพยาบาลโรคทรวงอก ในปี 2539 จำนวน 137 ราย พบว่า อัตราการดื้อยาทั้งหมด 53.7%, ดื้อต่อ H ทั้งหมด 29.2%, ต่อ S ทั้งหมด 21.1%, ต่อ R ทั้งหมด 43.0%, ต่อ E ทั้งหมด 4.8%, ต่อ Km ทั้งหมด 8.1%, ต่อ O ทั้งหมด 9.7%, MDR 25.2%

ผู้ศึกษาเห็นว่าอัตราการดื้อยาอยู่ในระดับสูงที่มีผลกระทบต่อควบคุมวัณโรค จำเป็นต้องควบ

คุมสถานการณ์ให้ดีขึ้นโดยด่วน, การรักษาโดยไม่มีการดูแลกำกับ และการซื้อ/ขายยาโดยไม่มีคำสั่งแพทย์ จะทำให้สถานการณ์เลวลง, การลงทุนเรื่อง DOT อาจเป็นมาตรการที่คุ้มค่าสำหรับประเทศไทย

เนาวรัตน์ กันยานนท์ และคณะ (2541)⁴⁶ ศึกษาผู้ป่วยเก่าของโรงพยาบาลรัฐบาลทุกแห่งและโรงพยาบาลเอกชน 1 แห่งในจังหวัดเชียงราย ระหว่างพฤษภาคม 2539-เมษายน 2540 จำนวน 150 ราย พบว่า อัตราการติดต่อ H ทั้งหมด 45.3%, ต่อ S ทั้งหมด 38.7%, ต่อ R ทั้งหมด 44.0%, ต่อ E ทั้งหมด 20.0%, MDR 34.7%; หากไม่นำผู้ป่วยการรักษาล้มเหลวมาประเมิน เหลือจำนวนประเมิน 109 ราย อัตราการติดต่อ H ทั้งหมด 32.1%, ต่อ S ทั้งหมด 33.9%, ต่อ R ทั้งหมด 31.2%, ต่อ E ทั้งหมด 12.8%, MDR 19.3%

➤ มีข้อมูลว่าปัญหาเรื่อง MDR ได้เกิดขึ้นแล้วในบางพื้นที่ เช่น มีอัตราการพบเชื้อ MDR ชนิดปฐมภูมิสูงกว่า 5% หรือมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น, อัตราการพบเชื้อ MDR ชนิดทุติยภูมิสูงถึง 25%

6 เชื้อดื้อยารวมชนิดปฐมภูมิและชนิดทุติยภูมิ

(ข้อมูลส่วนที่ไม่สามารถแยกชนิดของการดื้อยา หรือ ไม่สามารถคำนวณอัตราพบเชื้อดื้อยาได้ ไม่ได้นำเสนอในตารางหรือภาพ)

อัจฉา วิมุกตะลพ และคณะ (2529)⁴⁷ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ระหว่างเมษายน 2526-ธันวาคม 2527 จำนวน 188 ราย, จากจำนวนผู้ป่วยวัณโรคปอด 163 ราย ตรวจพบเชื้อในเสมหะ 85 ราย เพาะเชื้อได้

เป็น *M. tuberculosis* 31 ราย พบเชื้อดื้อยา R 10 ราย เป็นผู้ป่วยรักษาครั้งแรก 4 ราย รักษาซ้ำ 6 ราย, พบเชื้อ MDR 2 รายในกลุ่มผู้ป่วยใหม่ทุกรายในกลุ่มผู้ป่วยเก่า; ผู้ศึกษาเห็นว่าสาเหตุที่พบเชื้อดื้อยา R มาก อาจเนื่องจากการมีการใช้ R ในการรักษากามโรคและอื่นๆที่ไม่ใช่วัณโรคอย่างแพร่หลายเป็นระยะเวลานานในพื้นที่, ผู้ป่วยสามารถซื้อยา R ได้ไม่ยาก, การรักษาไม่ถูกต้อง เช่น เติมนยาใหม่โดยไม่ตรวจสอบผล [ไม่สามารถคำนวณอัตราการดื้อยาคิดปฐมภูมิได้ เนื่องจากไม่ทราบจำนวนผู้ป่วยใหม่ทั้งหมด]

ภาสกร อัครเสวี และคณะ (2536)⁴⁸ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคที่มีข้อมูลในฐานข้อมูลทะเบียนกลางวัณโรคและฐานข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับเชื้อวัณโรค ระหว่างปลายปี 2532-ต้นปี 2535 จำนวน 867 ราย พบว่า อัตราการดื้อยา H 15.2%, S 9.7%, R 8.9%, MDR 4.3% ผู้ศึกษาเห็นว่า การยอมรับการรักษาและการใช้ระบบยาที่เหมาะสม เป็นปัจจัยสำคัญในการป้องกันการเกิดเชื้อ MDR-TB, การเฝ้าระวังการดื้อยา MDR อาจเป็นสิ่งจำเป็นต่อการควบคุมวัณโรคของประเทศในอนาคต

ดิเรก กุลดิลกชัย (2538)⁴⁹ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคปอดของโรงพยาบาลสมเด็จพระสังฆราชองค์ที่ 17 ระหว่างมกราคม 2535-ธันวาคม 2536 จำนวน 117 ราย พบว่า จากผู้ป่วยที่ผลการเพาะเชื้อเป็นบวก จำนวน 55 ราย ดื้อต่อ H 21.8%, ต่อ S 10.9%, ต่อ R 7.3%, ต่อ E 5.4%, MDR 7.3%

นิธิพัฒน์ เจียรกุล และคณะ (2538)⁵⁰ ศึกษาสิ่งส่งตรวจต่างๆของภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ระหว่างกันยายน 2536-สิงหาคม 2537 จำนวน 82 ตัวอย่าง พบ

ว่า อัตราการดื้อต่อ H 19.5%, ต่อ S 13.4%, ต่อ R 6.1%, ต่อ E 32.9%, ต่อ Ofx 7.3%; อัตราการไวต่อยา Ofx ในกลุ่มที่ดื้อต่อ H 78%, ในกลุ่มที่ดื้อต่อ S 82%, ในกลุ่มที่ดื้อต่อ R 60%, ในกลุ่มที่ดื้อต่อ E 81%, ในกลุ่ม MDR 55%

สิทธิเทพ ธนกิจจารุ และคณะ (2540)⁵ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคของโรงพยาบาลรามธิบดี เฉพาะที่มีผลทดสอบความไวต่อยา ระหว่างปี 2533-2537 จำนวน 693 ราย พบว่า อัตราเชื้อ MDR 5.0% ผู้ศึกษาเห็นว่า เป็นอัตราที่สูง เนื่องจากแพทย์อาจเลือกส่งทดสอบความไวต่อยา ในกรณีที่สงสัยว่ามีการดื้อยาหรือรักษาซ้ำ

สว่าง แสงศิริวัฒนา และคณะ (2539)⁷ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคปอดของโรงพยาบาลรามธิบดี ระหว่างมกราคม 2528-ธันวาคม 2533 จำนวน 602 ราย (ทั้งหมด HIV negative) พบอัตราเชื้อดื้อยาลายขนาน 3.0%

เสรี สิงห์ทอง และคณะ (2541)⁵¹ ศึกษาผู้ป่วยของศูนย์วัณโรคเขต 6 ขอนแก่น, ศูนย์วัณโรคเขต 6/1 สกลนคร, โรงพยาบาลในพื้นที่ทั้ง 2 เขต, โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ระหว่างปี 2531-2536 จำนวน 2,379 ราย พบว่า อัตราการดื้อยาทั้งหมดเท่ากับ 39.9%, 49.4%, 52.8%, 50.0%, 64.0%, 55.7%; ดื้อต่อ H ทั้งหมดเท่ากับ 38.7%, 44.2%, 46.4%, 36.6%, 47.7%, 42.4%; ต่อ S ทั้งหมดเท่ากับ 15.7%, 17.9%, 15.6%, 8.9%, 10.6%, 12.0%; ต่อ R ทั้งหมดเท่ากับ 4.1%, 24.9%, 16.8%, 36.9%, 54.3%, 45.5%; ต่อ E ทั้งหมดเท่ากับ 6.0%, 10.9%, 10.6%, 9.2%, 10.6%, 13.3% ในปี

2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536
ตามลำดับ

การไม่สามารถแยกได้ว่าเป็นการซื้อยานิติใด นอกจากจะทำให้ไม่สามารถเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นๆได้แล้ว, หากต้นทุนในการทดสอบความไวต่อยาแต่ละครั้งประมาณ 600 บาท จำนวนผู้ป่วยที่ไม่สามารถแยกได้ว่าเป็นการซื้อยานิติปฐมภูมิหรือทุติยภูมิจากรายงานต่างๆรวมกันประมาณ 4,650 ราย คิดเป็นมูลค่าประมาณ 2.8 ล้านบาทซึ่งปราศจากประโยชน์เชิงระบาดวิทยาของเชื้อวัณโรคชนิดดื้อยา

➤ ผลการทดสอบความไวต่อยามีประโยชน์ทั้งต่อการรักษาผู้ป่วยแต่ละรายและต่อการประเมินสถานการณ์-การดำเนินงานควบคุมวัณโรค, การทดสอบที่ไม่มีข้อมูลประเภทของผู้ป่วย-การดื้อยา ย่อมมีความคุ้มค่าน้อยลง, จึงควรพัฒนาให้ข้อมูลประวัติการรักษาวัณโรคในอดีตมีความถูกต้องและให้ระบบฐานข้อมูลมีความเหมาะสมต่อการใช้ประโยชน์

7 การดื้อยาข้าม (Cross resistance)

การศึกษาต่อไปนี้รายงานผลการทดสอบการดื้อยาข้ามระหว่างยาบางคู่ ได้แก่ rifampicin กับ ansamycin, ofloxacin กับ ciprofloxacin

ชัยเวช นุชประยูร (2530)⁵⁶ ทดสอบเชื้อวัณโรคจำนวน 24 สายพันธุ์ พบว่า การดื้อยารifampicin ที่ระดับความเข้มข้นต่ำ (2.5 µg/ml) ไม่มี cross resistance กับ ansamycin (Rifabutin)^{xvi}

สมถวิล ทัพพะวัฒนะ และคณะ (2541)³⁶ ศึกษาผู้ป่วยใหม่ของโรงพยาบาลโรคทรวงอกระหว่างมิถุนายน-ธันวาคม 2538 จำนวน 347 ราย พบว่า อัตราการดื้อต่อ H 4.9%, ต่อ S 5.8%, ต่อ R 8.9%, ต่อ E 2.0%, MDR 2.3%, ต่อ Ofx 4.3%, ต่อ Cfx 8.3%; ดื้อต่อทั้ง Ofx และ Cfx 1.4% หรือ 33.3% ของสายพันธุ์ที่ดื้อต่อ Ofx มีการดื้อข้ามไปยัง Cfx, 17.2% ของสายพันธุ์ที่ดื้อต่อ Cfx มีการดื้อข้ามไปยัง Ofx

ผู้ศึกษาเห็นว่า อัตราการดื้อยาวัณโรคข้ามระหว่าง Ofx และ Cfx จากการศึกษาเป็นอัตราที่ต่ำ^{xvi} [การดื้อข้ามระหว่าง Ofx และ Cfx ในแบคทีเรียทั่วไป พบได้บ่อยมาก] อาจเนื่องจากการดื้อยา Ofx หรือ Cfx อาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงในตำแหน่งที่ต่างกันของยีนส์ ซึ่งเกี่ยวกับเอนไซม์ DNA gyrase ซึ่งจำเป็นต่อการทำให้ DNA ของเชื้อ ขดตัวลง (supercoil) และอยู่ในนิวเคลียสของเซลล์ได้ ควรที่จะศึกษาต่อไปถึงการเปลี่ยนแปลงในยีนส์ซึ่งทำให้เกิดการดื้อยาข้าม

➤ รายงานการทดสอบการดื้อยาข้ามในประเทศไทยมีจำนวนน้อย และได้ผลต่างจากข้อมูลอ้างอิงโดยองค์การอนามัยโลก, จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติม โดยเข้มงวดเรื่องมาตรฐานของการทดสอบ และพิจารณาใช้วิธีทดสอบ-เกณฑ์แปลผลให้เหมาะสม

^{xvi} ใน Guidelines for the management for drug-resistant tuberculosis ขององค์การอนามัยโลก¹⁸ ระบุว่า ไม่สามารถใช้ยาที่เป็น rifampicin derivatives เช่น rifabutin ในการรักษา MDR เนื่องจากมี almost complete cross-resistance ระหว่าง rifabutin และ rifampicin โดยเฉพาะเมื่อมีการดื้อยาชนิด acquired resistance ต่อ rifampicin

^{xvii} ใน Guidelines for the management for drug-resistant tuberculosis ขององค์การอนามัยโลก¹⁸ และระบุว่า ofloxacin, ciprofloxacin, sparfloxacin ทำให้เกิด (induce) complete cross-resistance สำหรับยาในกลุ่ม fluoroquinolones ทุกตัว

รายงานเกี่ยวกับปัจจัยที่สัมพันธ์กับการดื้อยาวัณโรค, ค่า MIC ของยาวัณโรค และ การศึกษาระดับโมเลกุลของเชื้อวัณโรคชนิดดื้อยา

8 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการดื้อยาวัณโรค

ความสัมพันธ์ระหว่างการพบเชื้อดื้อยากับปัจจัยต่าง ๆ แสดงไว้ในตารางที่ 7

การศึกษาต่อไปนี้ แสดงให้เห็นว่า การพบเชื้อดื้อยามีสัดส่วนมากกว่าในกลุ่มผู้ชาย (เทียบกับกลุ่มผู้หญิง), กลุ่มที่มีประวัติการรักษาวัณโรคในอดีต (เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีประวัติ), กลุ่มที่มีประวัติวัณโรคในครอบครัว (เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีประวัติ), กลุ่มผู้ป่วยที่รอยโรคมากกว่า (เทียบกับกลุ่มที่รอยโรคน้อยกว่า), กลุ่มที่ HIV positive (เทียบกับกลุ่มที่ HIV negative); การศึกษาในเขตที่มีการระบาดของเอชไอวี พบว่า การพบเชื้อดื้อยามีสัดส่วนมากกว่าในกลุ่มอายุน้อย

สัดส่วนของการพบเชื้อดื้อยาหลายขนาน (MDR) มากกว่าในกลุ่มที่ HIV positive เทียบกับกลุ่มที่ HIV negative, แต่บางการศึกษาพบว่าความแตกต่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่บางการศึกษาพบว่าความแตกต่างไม่มีนัยสำคัญ

ชัยเวช นุชประยูร และคณะ (2512)²⁹ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ของคลินิกโรคทรวงอกในความอุปถัมภ์ของสมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยฯ ระหว่างมกราคม 2509-ธันวาคม 2510 จำนวน 185 ราย พบว่าการพบเชื้อดื้อยาไม่สัมพันธ์กับอายุ, เพศ และภูมิฐานะ แต่สัมพันธ์กับรอยโรค

อภิวัฒน์ อรรถกรวิสุนทร และคณะ (2528)
³⁰ ศึกษาผู้ป่วยใหม่ของศูนย์วัณโรคเขต 5 นครราชสีมา ระหว่างตุลาคม 2526-กันยายน

2527 จำนวน 557 ราย พบว่าการดื้อยาไม่สัมพันธ์กับเพศ, อายุ และการตรวจพบเชื้อในเสมหะ แต่สัมพันธ์กับลักษณะแผลโพรงในภาพรังสีทรวงอก

สุนันทา มงคลจิตร และคณะ (2532)²¹ ศึกษาผู้ป่วยใหม่ของศูนย์วัณโรคเขต 5 นครราชสีมา ระหว่างปี 2528-2530 จำนวน 1442 ราย พบว่า ภูมิฐานะจังหวัดสุรินทร์ มีสัดส่วนการดื้อยามากกว่าจังหวัดอื่น

มนฤดี ณ สงขลา และคณะ (2535)²² ศึกษาผู้ป่วยใหม่ของศูนย์วัณโรคเขต 5 นครราชสีมา ระหว่างปีงบประมาณ 2528-2531 และ 2533 จำนวน 1697 ราย พบว่า ภูมิฐานะจังหวัดสุรินทร์ มีสัดส่วนการดื้อยามากกว่าจังหวัดอื่น

ภาสกร อัครเสวี และคณะ (2536)⁴⁸ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคที่มีข้อมูลในฐานข้อมูลทะเบียนกลางวัณโรคและฐานข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับเชื้อวัณโรค ระหว่างปลายปี 2532-ต้นปี 2535 จำนวน 867 ราย

พบว่า อัตราการดื้อยา H 15.2%, S 9.7%, R 8.9%, MDR 4.3%; ประวัติการรักษาวัณโรคในอดีตเป็นปัจจัยเพียงตัวเดียวต่อการพบเชื้อ MDR (เมื่อ adjust ภาวะ HIV และเพศแล้ว); อัตราการพบเชื้อ MDR ในกลุ่ม HIV positive มากกว่าในกลุ่ม HIV negative, ในกลุ่มอายุน้อยกว่า 35 ปี มากกว่าในกลุ่มอายุ 35 ปีขึ้นไป แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ; ไม่พบความสัมพันธ์

ระหว่างการพบเชื้อ MDR กับ สภาพสมรส, การศึกษา, ประวัติวัณโรคในครอบครัว และ ประวัติโรคติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์ในระยะ 3 ปีที่ผ่านมา; การติดเชื้อยา H มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับการติดเชื้อ R

ประชุม หงษ์เทียมทอง และคณะ (2537)⁵² ศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยของโรงพยาบาลโรคทรวงอก ระหว่างมกราคม 2531-ธันวาคม 2536 แบ่งเป็นผู้ป่วย HIV positive 798 ราย, HIV negative 798 ราย [match วันที่มาตรวจ, เพศและอายุ] กลุ่ม HIV positive มีประวัติการรักษาในอดีต มากกว่า กลุ่ม HIV negative, มีผลเพาะเชื้อเป็นวัณโรคและผลทดสอบความไวต่อยาต้านรักษา 406, 475 ราย ตามลำดับ

พบว่า กลุ่ม HIV positive มีอัตราเชื้อดื้อยา H, R, E, MDR [13.8%, 8.9%, 1.5%, 2.7%] ไม่แตกต่างจากกลุ่ม HIV negative [12.8%, 10.9%, 0.4%, 2.7%] แต่มีอัตราดื้อยา S มากกว่า [15.8%, 9.7%] ผู้ศึกษาสรุปว่าความชุกของเชื้อดื้อยาในผู้ป่วยวัณโรคที่ HIV positive ไม่ได้สูงกว่าประชากรทั่วไป

ศิริภา วังมณี และคณะ (2538)⁵³ ศึกษาผู้ป่วยรายใหม่ของสถานตรวจโรคปอด กรุงเทพฯ ระหว่างมิถุนายน-พฤศจิกายน 2538 จำนวน 390 ราย แบ่งเป็น 'กลุ่มดื้อยา' ซึ่งมีเชื้อดื้อยาอย่างน้อย 1 ชนิด จำนวน 130 ราย และ 'กลุ่มไม่ดื้อยา' ซึ่งมีเชื้อไวต่อยา จำนวน 260 ราย พบว่า ทั้งในการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดียวและการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงซ้อน มีปัจจัยที่สัมพันธ์กับการดื้อยาคือ ประสิทธิภาพภูมิคุ้มกันเพียงปัจจัยเดียว คือ ประวัติการมีผู้ป่วยวัณโรคในครอบครัว

คารณ วิรัชกิจจา และคณะ (2539)⁵² ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ของสถานตรวจโรคปอด กรุงเทพฯ ตั้งแต่พฤษภาคม 2537 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวี จำนวน 103 ราย กับกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี จำนวน 213 ราย พบว่าการดื้อยาไม่แตกต่างกัน ยกเว้นการติดเชื้อ H+S ผู้ศึกษาเห็นว่า การเกิดเชื้อดื้อยา ไม่ได้มีสาเหตุจากเอชไอวี แต่จากการรักษาที่ไม่ครบถ้วน/ถูกต้อง และเสนอแนะให้มีการรักษาด้วยวิธี DOTS

สิทธิเทพ ธนกิจจารุ และคณะ (2540)⁵ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคของโรงพยาบาลรามธิบดี เฉพาะที่มีผลทดสอบความไวต่อยา ระหว่างปี 2533-2537 จำนวน 693 ราย มีผู้ป่วย MDR 35 ราย มีข้อมูลครบและนำมาศึกษาต่อ 30 ราย พบว่ามีประวัติเคยรับการรักษามาก่อน 51.9% (14/27) HIV positive 11.5% (3/26)

ศรีประภา ชนะพันธ์ และคณะ (2540)³ ศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาหลายขนาน ในผู้ป่วยของสถานตรวจโรคปอด กรุงเทพฯ ระหว่างปี 2536-2538 จำนวน 584 ราย; แบ่งเป็นกลุ่มเชื้อดื้อยาหลายขนาน 292 ราย และ กลุ่มเชื้อไวต่อยา 292 ราย พบว่า

ในกลุ่มผู้ป่วยรายใหม่ เป็นผู้ป่วยดื้อยาหลายขนาน 132 ราย เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไวต่อยา 132 ราย พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาหลายขนาน ได้แก่ การมีบุคคลในครอบครัวป่วยเป็นวัณโรค, การมีอาการไอเป็นเลือด

ในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยรับการรักษาวัณโรคมาก่อน เป็นผู้ป่วยดื้อยาหลายขนาน 160 ราย เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไวต่อยา 160 ราย พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาหลายขนาน

ได้แก่ อายุระหว่าง 21-40 ปี, อายุมากกว่า 60 ปี, อาชีพแม่บ้าน, การมีบุคคลในครอบครัวป่วยเป็นวัณโรค, การมีอากรไอเป็นเลือด, การมีแผลโพรงในปอด, การมีอากรไอในช่วงบ่ายและเย็น

จิรกันต์ ปุณณโสพรรณ และคณะ (2540)³⁵ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ของโรงพยาบาลโรคทรวงอกระหว่างมิถุนายน-ธันวาคม 2538 จำนวน 347 ราย

พบว่า อัตราการติดเชื้อ H 4.9%, ต่อ S 5.8%, ต่อ R 8.9%, ต่อ E 2.0%, MDR 2.3%, ต่อ Cfx 8.3%; อัตราการติดเชื้อ Cfx ในกลุ่มที่ติดเชื้อ H 11.8%, ในกลุ่มที่ไวต่อ H 8.2%, ในกลุ่มที่ติดเชื้อ S 10.0%, ในกลุ่มที่ไวต่อ S 8.3%, ในกลุ่มที่ติดเชื้อ R 19.4%, ในกลุ่มที่ไวต่อ R 6.6%, ในกลุ่มที่ติดเชื้อ E 0%, ในกลุ่มที่ไวต่อ E 8.5%, ในกลุ่มที่เป็น MDR 25.0%, ในกลุ่มที่ไม่ใช่ MDR 8.0%

ผู้ศึกษาสรุปว่าการติดเชื้อ Cfx ไม่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ H, S แต่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ R, MDR และเห็นว่าจำเป็นต้องมีการทดสอบความไวต่อยา Cfx ก่อนที่จะใช้รักษาวัณโรคคือยา เนื่องจากอัตราการติดเชื้อ Cfx ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ R, MDR สูงกว่าในผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ R, MDR

จรี ปุณโณทก (2541)³⁴ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคที่ผลการย้อมเสมหะหรือการเพาะเชื้อพบเชื้อ อายุอย่างน้อย 16 ปีของโรงพยาบาลโรคทรวงอกระหว่างมิถุนายน 2538-2539, เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม HIV positive จำนวน 191 ราย และ HIV negative จำนวน 685 ราย พบว่า อัตราการติดเชื้อ H, ต่อ R, ต่อ E, MDR ในกลุ่ม HIV positive เป็น 12%, 10%, 3%, 6% ตาม

ลำดับ; อัตราการติดเชื้อ H, ต่อ R, ต่อ E, MDR ในกลุ่ม HIV negative เป็น 4%, 3%, 0.1%, 0.4% ตามลำดับ; p-value < 0.001, < 0.001, 0.002, <0.001 ตามลำดับ; ผู้ศึกษาสรุปว่า อัตราการพบเชื้อคือยาในกลุ่ม HIV positive สูงกว่าในกลุ่ม HIV negative

ประทีป แสงตะวัน และคณะ (2541)³⁸ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ของโรงพยาบาลโรคทรวงอกระหว่างปี 2539 จำนวน 1738 ราย พบว่า ไม่มีความแตกต่างของอัตราการติดเชื้อทั้งหมด ชนิดปฐมภูมิ ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างเพศ, กลุ่มอายุ; ไม่มีความแตกต่างของอัตราการติดเชื้อ ยาแต่ละตัวและต่อยาหลายขนาน ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างเพศ

กัลยาณี ลิขิตพงศ์ธร และคณะ (2541)¹⁹ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ของศูนย์วัณโรคเขต 3 ชลบุรี ระหว่างปี 2536-2538 จำนวน 597 ราย พบว่า อัตราการพบเชื้อคือยา ในกลุ่มผู้ชาย 21.2%, กลุ่มผู้หญิง 11.8%, กลุ่มอายุ 0-14 ปี 0%, 15-29 ปี 20.1%, 30-44 ปี 20.5%, 45-59 ปี 17.9%, 60-74 ปี 15.5%, มากกว่า 75 ปี 9.1%

เนาวรัตน์ กันยานนท์ และคณะ (2541)⁴⁶ ศึกษาผู้ป่วยใหม่ของโรงพยาบาลรัฐบาลทุกแห่ง และ โรงพยาบาลเอกชน 1 แห่งในจังหวัดเชียงราย ระหว่างปี 2539-2540 จำนวน 1,091 ราย พบว่าการติดเชื้อ MDR ในกลุ่มเพศชาย 6.0%, เพศหญิง 7.1%, อายุต่ำกว่า 30 ปี 7.3%, อายุ 30-49 ปี 7.5%, อายุ 50 ปีขึ้นไป 3.7%, HIV negative 4.4%, HIV positive 8.7%, HIV unknown 6.4%, ได้รับการวินิจฉัยที่โรงพยาบาลเชียงราย 9.5%, ได้รับการวินิจฉัยที่โรงพยาบาลอำเภอ 3.8%, ได้รับการวินิจฉัยที่

โรงพยาบาลเอกชน 5.7% , อาศัยในอำเภอเมือง เชียงราย 8.3%, อาศัยในอำเภออื่นของเชียงราย 5.8%, อาศัยอยู่นอกจังหวัดเชียงราย 5.5%

การวิเคราะห์โดย Multiple Logistic Regression พบว่า กลุ่มที่มี HIV positive และ กลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยที่โรงพยาบาลเชียงราย มีอัตราการพบเชื้อ MDR มากกว่ากลุ่มที่มี HIV negative และ/หรือ ได้รับการวินิจฉัยที่โรงพยาบาลอื่น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้ศึกษาเห็นว่าอัตราการพบเชื้อดื้อยา MDR ชนิดปฐมภูมิในจังหวัดเชียงราย สูง โดยเฉพาะในกลุ่มที่มี HIV positive, การพบว่ามี ความแตกต่างในเชิงภูมิศาสตร์ อาจบ่งบอกถึงการเกิดการแพร่กระจายของ MDR ในเมืองเชียงราย และคาดหวังว่า อัตราการพบเชื้อดื้อยาจะลดลงหลังจากนำเอา DOTS มาใช้

ณัฐยา อมาตยกุล และคณะ (2541)³⁷ ได้ทบทวนเรื่องปัจจัยต่อการดื้อยาและการดื้อยาร่วมโรคในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี พบว่า

ปัจจัยที่ทำให้พบเชื้อดื้อยา ได้แก่ ติดเชื้อวัณโรคชนิดดื้อยาจากผู้ป่วยอื่น, ติดเชื้อ non-tuberculous mycobacteria, การรักษาไม่

สม่ำเสมอ, ได้รับยาที่ไม่มีคุณภาพ, การรักษาด้วยยาเดี่ยว (monotherapy), ผู้ป่วยที่อยู่ในสถานกักกันหรือสถานสงเคราะห์, ติดยาเสพติดหรือติดสุรา, ติดเชื้อไวรัสเอดส์ร่วมด้วย

ปัจจัยที่ทำให้มีการดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่มีการติดเชื้อไวรัสเอดส์ร่วมด้วย ได้แก่ ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ทำให้มีเชื้อในร่างกายนาน ทำให้เกิดการกลายพันธุ์, ปฏิกริยาระหว่างยาร่วมโรคกับยารักษาเชื้อราและยาต้านไวรัสกลุ่ม protease inhibitors, การใช้ rifabutin ป้องกันการติดเชื้อ M avium complex ในผู้ป่วยเอดส์ ทำให้มีการดื้อข้ามกับ rifampicin, การดื้อยาร่วมโรคได้น้อยลง ทำให้ระดับยาในเลือดต่ำลง; อย่างไรก็ตามผู้ศึกษาเห็นว่าปัจจัยที่น่าจะมีความสำคัญมากที่สุดคือการรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ เสนอแนะให้เน้นเรื่อง DOT ให้มีผลในทางปฏิบัติ

➤ ตัวแปรที่มีการศึกษาความสัมพันธ์ต่อการดื้อยา ได้แก่ ลักษณะทางประชากรศาสตร์และสังคมของผู้ป่วย, ระยะของโรค, ประวัติการรักษาวัณโรค, ประวัติวัณโรคในครอบครัว, การติดเชื้อ HIV, การติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์; แต่ไม่ปรากฏรายงานปัจจัยด้านพฤติกรรมกรรมการกินยาและการสั่งการรักษา

9 ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อ (Minimal Inhibitory Concentration-MIC)

ชัยเวช นุชประยูร และคณะ (2530)⁵⁵ ศึกษาเชื้อวัณโรคจากผู้ป่วย จำนวน 189 สายพันธุ์ [ทองวัณโรค 143, สมาคมปราบวัณโรค 35, คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 8]; เชื้อมาตรฐาน จำนวน 2 สายพันธุ์ [H37Rv,

Danish control strain] พบว่า ในเชื้อมาตรฐานมีการแปรเปลี่ยนค่า MIC ของยาแต่ละชนิด (9 ชนิด) ในการทดสอบรวม 6 ครั้ง, ยาที่มีการแปรเปลี่ยนค่า MIC มากที่สุด (4 dilutions) คือ E,

ที่มีการแปรเปลี่ยน 3 dilutions คือ S Z, 2 dilutions คือ R Cs, 1 dilution คือ H P T Km

ในเชื้อจากผู้ป่วย (ไม่ได้ระบุว่าเป็นผู้ป่วยใหม่ หรือ ผู้ป่วยเก่า) ไม่สามารถหาค่า MIC แท้จริงได้ เพราะมีเชื้อวัณโรคจำนวนหนึ่งซึ่งคือยา แม้นิเวศที่มีความเข้มข้นของยาสูง, ยาซึ่งเห็น critical MIC (แยกระหว่างคือยา กับ ไม่ใช่คือยา) ชัดเจน คือ S (16 $\mu\text{g/ml}$), R (40 $\mu\text{g/ml}$), E (20 $\mu\text{g/ml}$), P (4 $\mu\text{g/ml}$), Km (10 $\mu\text{g/ml}$), Cs (> 80 $\mu\text{g/ml}$); ส่วนยา H,T เห็น critical MIC ไม่ชัดเจน

ผู้ศึกษาเห็นว่าค่า MIC มีการแปรเปลี่ยนได้เกิดจากปัจจัย 2 อย่าง ได้แก่ ชนิดของอาหารเลี้ยงเชื้อ (โปรตีนและความร้อนในอาหารประเภทไข่ ทำให้ potency ของยาบางชนิดลดลง) และ ขนาดของ inoculum และเสนอแนะว่าควรใช้อาหารประเภทวุ้น (7H10) สำหรับการทดสอบยา S R Km Et Vm, อาหารประเภทไข่ (Lowenstein-Jensen) สำหรับยา E H P Z Cs เนื่องจากค่า MIC คงที่ และราคาถูกกว่าอาหารประเภทวุ้น

ชัยเวช นุชประยูร (2530)⁵⁶ ทดสอบเชื้อวัณโรคจำนวน 24 สายพันธุ์ จากผู้ป่วยของสมาคมปราบวัณโรค พบว่า MIC (ความเข้มข้นของยาในอาหารที่มีเชื้อขึ้น ตั้งแต่ 20 colonies ลงมา) ของยา ansamycin (rifabutin) บนอาหาร 7H10 เป็น 0.2 $\mu\text{g/ml}$, บนอาหาร Ogawa 2.0 $\mu\text{g/ml}$

อนุชา จิตตินันท์ และคณะ (2530)^{57,58} ทดสอบเชื้อวัณโรคจากเสมหะ 52 ตัวอย่าง จากผู้ป่วย 52 ราย พบว่า MIC (ความเข้มข้นของยาในอาหารที่มีเชื้อขึ้น ตั้งแต่ 20 colonies ลงมา)

ของยา Mitomycin C บนอาหาร Lowenstein-Jensen อยู่ระหว่าง 0.025-1.6 $\mu\text{g/ml}$ (เฉลี่ย 0.32 $\mu\text{g/ml}$); ทดสอบเชื้อ H37Rv 50 ครั้ง MIC อยู่ระหว่าง 0.1-0.4 $\mu\text{g/ml}$ (เฉลี่ย 0.21 $\mu\text{g/ml}$) ผู้ศึกษาเห็นการให้ยา Mitomycin C โดยฉีดเข้าเส้นเลือดดำ 10 mg. หรือ โดยรับประทาน 60 mg. (ซึ่งจะมีความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด 0.4 $\mu\text{g/ml}$) สามารถกระทำได้ในกรณี MIC ตั้งแต่ 0.4 $\mu\text{g/ml}$ ลงมา

เจริญ ชูโชติถาวร และคณะ (2534)⁵⁹ ทดสอบเชื้อวัณโรคจากผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ และทดสอบความไวแล้วไม่ดื้อต่อยา H, S, R, E จำนวน 71 สายพันธุ์ พบว่า MIC (ความเข้มข้นของยาที่มีจำนวนนิคมของเชื้อขึ้นน้อยกว่า 1% ของอาหารที่ไม่ผสมยา) ของยา ciprofloxacin (Cfx) บนอาหาร Middlebrook 7H11 อยู่ระหว่าง 0.125-2.0 $\mu\text{g/ml}$ ผู้ศึกษาเห็นว่า การให้ Cfx 250 mg. ทางปาก (ซึ่งจะมีความเข้มข้นของยาในเลือด 1.0-1.5 $\mu\text{g/ml}$ และความเข้มข้นของยาในเนื้อปอดสูงกว่าในเลือด 3-5 เท่า) น่าจะใช้รักษาวัณโรคได้

สมศักดิ์ เจริญทอง และคณะ (2540)⁶⁰ ศึกษาเชื้อวัณโรคที่แยกได้จากผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ กลุ่มที่ไวต่อยา 5 ชนิด (H, S, R, E, Km) จำนวน 125 สายพันธุ์, กลุ่มที่ดื้อต่อยาทั้ง 5 ชนิด หรือ เป็น MDR 50 สายพันธุ์ พบว่า ในกลุ่มที่ไวต่อยา ค่า MIC ของยา Ofx บนอาหาร Middlebrook 7H11 0.125-1.0 $\mu\text{g/ml}$, MIC₅₀ 0.5 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ 1.0 $\mu\text{g/ml}$; ค่า MIC ของยา Ofx บนอาหาร Lowenstein-Jensen 0.125-4.0 $\mu\text{g/ml}$, MIC₅₀ 1.0 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ 2.0 $\mu\text{g/ml}$; ในกลุ่มที่ดื้อยา ค่า MIC ของยา Ofx บนอาหาร Middlebrook

7H11 0.5- >32.0 µg/ml, MIC₅₀ 0.5 µg/ml, MIC₉₀ 4.0 µg/ml ผู้ศึกษาเห็นว่าการศึกษาในกลุ่มเชื้อยา บางราย มีค่า MIC สูง อาจเนื่องมาจากประวัติการรักษาในอดีตไม่ถูกต้อง

กลุ่มงานชั้นสูตร กองวินโรค⁶¹ กำลังศึกษาข้อมูล MIC ของเชื้อวัณโรค (wild strain) จากผู้ป่วยในประเทศไทย ของยาหลัก 4 ชนิดคือ H, S, R, E ในอาหารเลี้ยงเชื้อ Lowenstein-Jensen ยกเว้นยา R ใช้ทั้งอาหาร Lowenstein-Jensen และ อาหารรูน (Middlebrook 7H11) ความเข้มข้นที่ใช้คือ

- สำหรับ H : 0.03, 0.06, 0.125 และ 0.25 µg/ml
- สำหรับ S : 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 16.0 และ 32.0 µg/ml
- สำหรับ R : 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 16.0, 32.0, 64.0 และ 128.0 µg/ml
- สำหรับ E : 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 และ 16.0 µg/ml

พบว่า จากจำนวนเชื้อที่แยกได้ 300 สายพันธุ์ มีค่า MIC ดังนี้

- MIC₅₀ และ MIC₉₀ ของ H มีค่า 0.03 และ 0.06 µg/ml ตามลำดับ
- MIC₅₀ และ MIC₉₀ ของ S มีค่า 2.0 และ 4.0 µg/ml ตามลำดับ
- MIC₅₀ และ MIC₉₀ ของ R (บน Lowenstein-Jensen) มีค่า 32.0 และ 64.0 µg/ml ตามลำดับ

- MIC₅₀ และ MIC₉₀ ของ R (บน Middlebrook 7H11) มีค่า 0.25 และ 1.0 µg/ml ตามลำดับ
- MIC₅₀ และ MIC₉₀ ของ E มีค่า 1.0 และ 2.0 µg/ml ตามลำดับ

ผู้ศึกษาเห็นว่า ค่า critical concentration ที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลก^{xviii} มีค่าต่ำกว่าค่า 4 เท่าของ MIC ของคนไทย ซึ่งจะทำให้ผลการทดสอบเป็น "เชื้อดื้อยา" มากกว่าปกติ, การใช้ค่า critical concentration เท่ากับค่า 4 เท่าของ MIC ของคนไทย น่าจะให้ผลที่เหมาะสมสำหรับคนไทยมากกว่า

➤ โดยทฤษฎี การกำหนดค่าความเข้มข้นของยาที่ใช้ทดสอบความไวต่อยา ขึ้นกับค่า MIC, แต่เนื่องจากระบาดวิทยาของเชื้อวัณโรคย่อมแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่ และในแต่ละประเทศ, จึงควรใช้ค่า MIC ของคนไทยในเชิงระบาดวิทยาและการควบคุมโรค และใช้ค่าความเข้มข้นของยาที่ใช้ทดสอบความไวต่อยา ตามมาตรฐานสากล

^{xviii} ค่า critical concentration ที่องค์การอนามัยโลกกำหนดคือ H 0.2 µg/ml, S 4.0 µg/ml, R 40.0 µg/ml, E 2.0 µg/ml

10 การศึกษาระดับโมเลกุล, ยีนส์ ที่เกี่ยวกับเชื้อวัณโรคดื้อยา

นิธิพัฒน์ เจริญกุล และคณะ (2538)⁶² ได้ทบทวนความก้าวหน้าของงานวิจัยซึ่งค้นหายีนส์ของเชื้อวัณโรคที่เกี่ยวกับการดื้อต่อยา isoniazid, rifampicin, streptomycin และ fluoroquinolones (สรุปไว้ในตารางที่ 8) และเห็นว่าการวิจัยเพื่อ transform เชื้อที่ไวต่อยาเป็นเชื้อดื้อยาด้วย mutation clones จะช่วยยืนยันบทบาทของ candidated genes เหล่านั้น, การค้นพบการเรียงลำดับของยีนส์ทั้งหมด จะช่วยพัฒนาวิธีการป้องกันและปรับเปลี่ยนวิธีรักษาวัณโรค

มธุรส พงษ์สิทธิมงคล (2539)⁶³ ตรวจสอบการกลายพันธุ์ (mutation) ของ *rpoB* gene ในผู้ป่วยในของโรงพยาบาลโรคทรวงอก พบว่า เชื้อ MDR-TB ทั้งหมดมีการกลายพันธุ์ที่ region 2 ได้แก่ การเปลี่ยนแปลง amino acids ที่ 441, 451, 456, 458

ส่วนเชื้อดื้อต่อยา R ตัวเดียว มี point mutations ที่ hot spot region เพียง 50% ได้แก่ การเปลี่ยนแปลง amino acids ที่ 447, 451, 456 ; เมื่อทำ nucleotide sequencing further upstream and downstream ในกลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์ที่ hot spot region ก็ไม่พบการกลายพันธุ์

ผู้ศึกษาสรุปว่า เชื้อดื้อต่อ R ในคนไทย มีอย่างน้อย 2 กลุ่ม ตามลักษณะของ *rpoB* gene mutation

เสาวคนธ์ ภคัศรเลิศกุล และคณะ (2540)

⁶⁴ ศึกษา clinical isolates ของโรงพยาบาลโรคทรวงอก ที่ดื้อต่อ H จำนวน 19 isolates (ดื้อต่อ H 14, MDR 5), ที่ไวต่อ H 2 isolates (เป็น control) พบว่า 5 isolates ที่ดื้อต่อ H *kat G* sequence ขาดไป [ตรวจโดย PCR method, ยืนยันโดย dot blot hybridization], 5 isolates มี insertion [PCR product migrate บน agarose gel electrophoresis ช้ากว่า isolates ที่ไวต่อ H], 9 isolates มี mutation ที่ *kat G* genes [ตรวจไม่พบโดย agarose gel electrophoresis แต่พบโดย heteroduplex formation technique]

ผู้ศึกษาสรุปว่า *kat G* alteration เป็นกลไกสำคัญของการดื้อต่อ H ในผู้ป่วยชาวไทย, ไม่มีความแตกต่างของ *kat G* alteration ที่ชัดเจน ระหว่างกลุ่มที่ดื้อต่อ H กับกลุ่ม MDR, การใช้ PCR ร่วมกับ heteroduplex formation technique สามารถตรวจพบ mutation ใน isolates ทั้งหมดที่ดื้อต่อ H

➤ การศึกษาระดับโมเลกุล ยีนส์ เพื่ออธิบายกลไกการดื้อยาวัณโรค ในประเทศไทย เป็นการศึกษาในยีนส์หรือตำแหน่งของกรดอะมิโนที่ค้นพบมาก่อนแล้วในต่างประเทศ, จึงอาจไม่ใช่คำตอบทั้งหมดของการดื้อยาวัณโรคของคนไทย

สรุปการทบทวน ความเห็นและข้อเสนอแนะของผู้ทบทวนฯ

11 สรุปการทบทวนและความเห็นของผู้ทบทวนฯ

11.1 สถานการณ์เชื้อวัณโรคดื้อยาในประเทศไทย

แนวโน้มการดื้อยาวัณโรคในประเทศไทย

คณะกรรมการทบทวนฯ ไม่มีข้อมูลแนวโน้มการดื้อยาวัณโรคระดับประเทศ เนื่องจากข้อมูลการเฝ้าระวังการดื้อยาระดับประเทศ เพิ่งเริ่มดำเนินการเป็นครั้งแรกเมื่อปี 2539

โดยภาพรวม ข้อมูลจากกลุ่มงานชันสูตร ของกองวัณโรค และศูนย์วัณโรคเขตต่างๆ แสดงว่าอัตราการพบเชื้อดื้อยา (in vitro resistance) เมื่อเริ่มต้นการรักษาครั้งแรก (IDR) มีแนวโน้มต่างกัน, แนวโน้มการดื้อยาที่เพิ่มขึ้น พบได้ในยาหลักทุกตัว ที่สำคัญคือการดื้อต่อ rifampicin และการดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB)

การมีลักษณะขึ้นลง โดยเฉพาะเมื่อค่าอัตราการดื้อยาเพิ่มขึ้นหรือลดลงอย่างมากในปีที่ต่อเนื่องกัน หรือมีค่าที่สูงผิดปกติ หรือมีค่าเป็นศูนย์ในยาหลัก อาจเป็นตัวบ่งชี้ได้ว่า มีปัญหาในเรื่องมาตรฐานของการทดสอบความไวต่อยา รวมทั้งการเก็บเสมหะ, การเพาะเชื้อ; เรื่องความถูกต้องของประวัติการรักษาวัณโรคในอดีต และการเลือกตัวอย่างในการทดสอบ

ขนาดของปัญหาการดื้อยาวัณโรคในประเทศไทย

ผลการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาระดับประเทศ (ข้อมูลเบื้องต้นเมื่อตุลาคม 2541) พบว่าอัตราการดื้อยาทั้งหมด 25.77%, ต่อ H ทั้งหมด 12.57%,

ต่อ S ทั้งหมด 11.56%, ต่อ R ทั้งหมด 6.61%, ต่อ E ทั้งหมด 6.97%, MDR 2.57%

ระหว่างปี 2511-2541 มีรายงานการดื้อยาโดยหน่วยงานต่างๆ หลายรายงาน แต่เปรียบเทียบระหว่างรายงานได้ยาก เนื่องจากวิธีการมาตรฐานและเกณฑ์ที่ใช้ แตกต่างกัน, สรุปการทบทวนฯ จะแสดงเป็นช่วงของตัวเลขที่มีการรายงานไว้ โดยจะเสนอเฉพาะการพบเชื้อดื้อยาคินเมื่อเริ่มต้นการรักษาครั้งแรก (initial drug resistance) ดังต่อไปนี้

- การดื้อยา isoniazid 4.9% - 38.0%
- การดื้อยา streptomycin 5.2% - 20.0%
- การดื้อยา rifampicin 0.9% - 24.7%
- การดื้อยา ethambutol 0% - 18.0%
- การดื้อยา pyrazinamide 5.93% - 7.8%
- การดื้อยา kanamycin 0% - 2.1%
- การดื้อยา cycloserine 0% - 3.6%
- การดื้อยา PAS 4.8% - 19.9%
- การดื้อยา ofloxacin 1.8%-4.3%
- การดื้อยา ciprofloxacin 8.3%
- การดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) 0.15% - 10.0%

โดยสรุปคือ พบการดื้อยา ต่อยาทุกตัวที่ใช้รักษาวัณโรค

หน่วยงานที่มีการรายงานอัตราการพบเชื้อ MDR อย่างน้อย 2% ได้แก่ กองวัณโรคระหว่างปี 2535-2539, โรงพยาบาลโรคทรวงอก ระหว่าง

ปี 2531-2539 ศูนย์วัณโรคเขต 3 ชลบุรี ระหว่างปี 2536-2539, โรงพยาบาลศิริราช ระหว่างปี 2534-2535, โรงพยาบาลในจังหวัด เชียงราย ระหว่างปี 2539-2540 และโรงพยาบาลวิชัยยุทธ เมื่อปี 2538

จากข้อมูลข้างต้น และผลการทบทวนในหัวเรื่อง “สถานการณ์และการควบคุมวัณโรคในประเทศไทย”, “พัฒนาการของการควบคุมวัณโรคโดยยุทธวิธี DOTS ในประเทศไทย” และ “การติดเชื้อและอัตราป่วยของประชากรบางกลุ่มในประเทศไทย” อาจสรุปได้ว่า ปัญหาเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) ได้คุกคามประเทศไทยแล้ว โดยเฉพาะเขตระบาดของเอดส์ ในขณะที่ยุทธวิธีหลักในการป้องกันปัญหาเชื้อดื้อยา (DOTS) ยังอยู่ในระยะเริ่มต้นและขยายพื้นที่ไปพร้อมกับพัฒนาคุณภาพ จึงมีความเป็นไปได้สูงว่าปัญหา MDR อาจกำลังทวีความรุนแรงในบางพื้นที่ ซึ่งหมายถึงประชาชนทั้งประเทศมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นที่จะได้รับ-ติดเชื้อ-ป่วยเป็นวัณโรคชนิดร้ายแรงนี้

➤ ปัญหาวัณโรคชนิดดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) กำลังคุกคามประเทศไทยอยู่ในปัจจุบัน โดยเฉพาะบางจังหวัดซึ่งเป็นเขตระบาดของโรคเอดส์

11.2 ปัจจัยต่อการดื้อยาวัณโรค

ตัวแปรที่มีการศึกษาได้แก่ ลักษณะทางประชากรของผู้ป่วย (เพศ อายุ สภาพสมรส), การศึกษา ภูมิสำเนา, ระยะของโรค (อาการ การตรวจเสมหะพบเชื้อ ขนาดของรอยโรค/การมีแผลโพรงในภาพรังสีทรวงอก), ประวัติการรักษาวัณโรคในอดีต, ประวัติวัณโรคในครอบครัว, การ

ติดเชื้อ HIV ประวัติการติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์ และการดื้อยาวัณโรคชนิดอื่น พบว่า

ปัจจัยต่อไปนี้มีความสัมพันธ์กับการพบเชื้อดื้อยาวัณโรค (มีการดื้อยามากกว่า)

- รอยโรคมาก
- การมีแผลโพรง
- ประวัติวัณโรคในครอบครัว
- HIV บวก (บางการศึกษา)

ปัจจัยต่อไปนี้มีสัมพันธ์กับการพบเชื้อดื้อยาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB)

- ประวัติการรักษาวัณโรคในอดีต
- ประวัติวัณโรคในครอบครัว
- HIV บวก (บางการศึกษา)

โดยทฤษฎีและหลักการทางสถิติแล้ว การเกิดเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมนั้นเป็นไปได้น้อย⁶⁵ ซึ่งสนับสนุนคำกล่าวที่ว่า “ปัญหาเชื้อวัณโรคดื้อยาเป็นปัญหาที่เกิดจากน้ำมือมนุษย์”, แต่เป็นที่น่าเสียดายว่า ไม่ปรากฏหลักฐานในประเทศไทยว่าปัญหาการดื้อยาวัณโรคเกิดจากพฤติกรรมการกินยา หรือพฤติกรรมการสั่งการรักษาที่ไม่เหมาะสมมากนักน้อยเพียงใด

11.3 ความจำเป็นของการทดสอบความไวต่อยา ก่อนการรักษาวัณโรค

โดยทั่วไป การรักษาวัณโรคในผู้ป่วยรายใหม่ แพทย์หรือเจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรคจะเลือกกระบวนยาตามประเภทของผู้ป่วย ซึ่งกำหนดเป็นแนวทางมาตรฐานตามแผนงานวัณโรคแห่งชาติ โดยไม่มีการทดสอบความไวต่อยา, องค์การอนามัยโลก

เองไม่แนะนำให้ทดสอบความไวต่อยา ในผู้ป่วยรายใหม่ทุกราย เนื่องจากไม่ practical, เสียค่าใช้จ่ายมาก, และไม่มีประโยชน์ในประเทศยากจน (low and middle income countries) ที่มีความชุกของวัณโรคสูง; แต่แนะนำให้ทดสอบความไวต่อยาใน representative samples ของผู้ป่วยรายใหม่ เพื่อเฝ้าติดตามการดื้อยา และ เป็นข้อมูลการเฝ้าระวังทางระบาดวิทยาสำหรับแผนงานวัณโรคแห่งชาติ¹²

อย่างไรก็ตาม เมื่อมีข้อมูลในบางพื้นที่/หน่วยงาน ว่าระดับการดื้อยา R สูง เช่น 10% จึงเกิดแนวคิดให้มีการทดสอบความไวต่อยา ก่อนการรักษาเพื่อสามารถพิจารณาคัดเลือกระบบยาที่เหมาะสม⁶⁶

คำถามสำหรับประเด็นดังกล่าว⁶⁷ มีดังนี้

- ควรทดสอบความไวต่อยาในผู้ป่วยรายใหม่ทุกราย หรือไม่?
- หน่วยงานที่สามารถทำการทดสอบความไวต่อยาได้ มีมาตรฐานและการประกันคุณภาพหรือไม่?
- จะใช้วิธีการเพาะเชื้อแบบดั้งเดิม หรือ ใช้ระบบ automatic machine เช่น BACTEC
- จะทดสอบความไวต่อยาใดบ้าง?
- มีพื้นที่/หน่วยงานใดบ้าง? ที่การดื้อยา R อยู่ในระดับอันตราย
- ถ้าไม่ทดสอบ มีปัจจัยใดบ้าง? ที่สัมพันธ์กับ หรือ สามารถทำนายได้ว่า ผู้ป่วยดื้อต่อยา R

11.4 การศึกษาอื่น ๆ เกี่ยวกับวัณโรคชนิดดื้อยา

ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อ (MIC)

ยาที่มีค่า MIC ได้แก่ Streptomycin, isoniazid, rifampicin, ethambutol, PAS, cycloserine, ciprofloxacin, ofloxacin, mitomycin C, ansamycin (rifabutin)

กลไกทางพันธุศาสตร์ต่อการดื้อยา

ยีนส์ที่มีรายงานการศึกษาในไทยว่าเกี่ยวข้องกับ การดื้อยาวัณโรค ได้แก่ *katG* กับการดื้อยา isoniazid และ *rpoB* กับการดื้อยา rifampicin

11.5 ข้อสังเกตและความเห็นของผู้ทบทวนฯ ต่อการศึกษาเกี่ยวกับเชื้อวัณโรคดื้อยา

คำศัพท์และคำนิยามที่ใช้

- ใช้คำว่า “ดื้อยา” และ “ต้านยา” หมายถึง การพบเชื้อวัณโรคเจริญมากกว่า เกณฑ์ที่กำหนดทางห้องปฏิบัติการ (in vitro resistance) หรือ การพบว่าการรักษาด้วยยาวัณโรคประสบความสำเร็จ (in vivo resistance)
- ใช้คำว่า “ดื้อยาทั้งหมด” หมายถึง การพบเชื้อดื้อยาสปีชีส์ใดก็ตาม จำนวนชนิดยาที่ดื้อเท่าใดก็ตาม ในการศึกษา/รายงานนั้น
- ใช้คำว่า “ดื้อยา X”, “ดื้อยา X ทั้งหมด” หรือ “ดื้อยา X ตัวเดียวทั้งหมด” หมายถึง การพบเชื้อดื้อต่อยา X โดยรวมการพบเชื้อที่ดื้อต่อยา X ตัวเดียว (X-alone) และ เชื้อที่ดื้อต่อยา X กับยาตัวอื่นๆ (X-any combination)
- คำจำกัดความของเชื้อดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) ยังไม่เป็นมาตรฐานเดียวกันหรือไม่ถูกต้องในบางรายงาน เช่น นับการดื้อต่อ H+S+E เป็น MDR¹⁸ หรือ นับเฉพาะการดื้อต่อ H+R ไม่รวมการดื้อต่อ H+R+ยาอื่น⁴⁰

- ใช้คำว่า “การดื้อยาปฐมภูมิ” (primary drug resistance) ในกรณีที่เป็นการดื้อยาเมื่อเริ่มต้นรักษา “ครั้งแรก” (initial drug resistance)
- ใช้คำว่า “ประสิทธิภาพ” ในความหมายของ ประสิทธิภาพ (efficacy)

มาตรฐานของการศึกษาและการรายงาน

บางการศึกษา

- ไม่ระบุประเภทของผู้ป่วยที่ศึกษาให้ชัดเจนว่าเป็นผู้ป่วยใหม่ หรือเก่า
- ไม่ระบุชนิดของการดื้อยาที่ศึกษาให้ชัดเจนว่าเป็น ชนิดปฐมภูมิ หรือ ทุติยภูมิ หรือเมื่อเริ่มต้นรักษา “ครั้งแรก”
- ไม่สามารถแยกได้ว่าเป็นการดื้อยาชนิดใด เนื่องจากมีกลุ่มผู้ป่วยซึ่งไม่ทราบประวัติการรักษาในอดีต, การส่งตรวจจากโรงพยาบาล/ศูนย์วินิจฉัยโรคเขตต่างๆ ไม่แยกชนิดของผู้ป่วย
- ข้อกำหนดของผู้ป่วยใหม่ แตกต่างกันในระยะเวลาที่เคยได้รับการรักษามาก่อน : ไม่เคยรักษามาก่อนเลย, ไม่เกิน 3 สัปดาห์, ไม่เกิน 1 เดือน
- หน่วยของการทดสอบและวิเคราะห์ เป็นผู้ป่วยบ้าง เป็นสายพันธุ์บ้าง
- ไม่แสดงสัดส่วนของประชากรศึกษา ในประชากรทั้งหมด
- การแสดงสัดส่วนของลักษณะประชากร รวมกลุ่มซึ่งไม่ได้แยกจากกัน (not mutually exclusive) เป็นกลุ่มเดียวกัน
- การแสดงสัดส่วนของลักษณะประชากร 2 ลักษณะขึ้นไปพร้อมกัน ใช้ตัวหาร (denominator) สับสน
- จำนวนการทดสอบ ต่อยาแต่ละชนิด ไม่เท่ากันในบางรายงาน
- วิธีการเพาะเชื้อ, อาหารเลี้ยงเชื้อ, วิธีการทดสอบความไวต่อยา, ความเข้มข้นของยาที่ใช้, เชื้อมาตรฐานที่ใช้เป็นตัวควบคุม และกำหนดเกณฑ์ดื้อยา ต่างกัน
- การแสดงค่าหรือแนวโน้มของอัตราการดื้อยาในหน่วยงานเดียวกัน มีค่าที่แตกต่างกัน (ตัวเลขอัตราการดื้อยาทั้งหมด [any] ของสมาคมปราบวัณโรค ปี 2520-2523 ในเอกสารอ้างอิงที่ 18 ต่างจากเอกสารอ้างอิงที่ 1; ตัวเลขอัตราการพบเชื้อ MDR ของศูนย์วัณโรคเขต 5 ปี 2528-2531, 2533 ในเอกสารอ้างอิงที่ 18 ต่างจากเอกสารอ้างอิงที่ 22; ตัวเลขอัตราการดื้อยาของกองวัณโรคในเอกสารอ้างอิงที่ 9 ต่างจากเอกสารอ้างอิงที่ 16, 17, 18; ตัวเลขอัตราการดื้อยาของศูนย์วัณโรคเขต 5 ในช่วงปี 2528-2530 ในเอกสารอ้างอิงที่ 21 ต่างจากเอกสารอ้างอิงที่ 22)
- การคำนวณอัตราการดื้อยา มีทั้งที่เป็นสัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่ตรวจทั้งหมด และ สัดส่วนของจำนวนการทดสอบทั้งหมด
- ไม่มีรูปแบบการรายงานที่มาตรฐาน ทำให้ไม่ทราบข้อมูลบางรายการ (หรือต้องคำนวณใหม่) เพื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น เช่น อัตราการดื้อยาทั้งหมดของยาแต่ละตัว (แสดงเฉพาะอัตราการดื้อยาเฉพาะยาแต่ละตัว ตัวเดียว) หรือ อัตราเชื้อดื้อยาหลายขนาน (แสดงอัตราการดื้อยาของยาแต่ละตัว+ยาอื่นๆ ไม่ระบุว่ายาคือ H หรือ R)
- ไม่แสดงจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด ที่ทดสอบความไวต่อยา ทำให้ไม่สามารถคำนวณอัตราการดื้อยา
- บางหน่วยงานรายงานเป็นปีปฏิทิน, บางหน่วยงานรายงานเป็นปีงบประมาณ

- อัตราการดื้อยาทั้งหมด ไม่สามารถเปรียบเทียบกันได้ระหว่างบางรายงาน เนื่องจากจำนวนชนิดยาที่ทดสอบ ไม่เหมือนกัน
- การแสดงอัตราการดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยตามปัจจัยต่างๆ ไม่ได้แสดงอัตราการดื้อยาเป็นสัดส่วนของปัจจัยนั้น แต่แสดงเป็นสัดส่วนของการดื้อยา หรือ สัดส่วนของการทดสอบทั้งหมด หรือ แสดงเฉพาะกลุ่มที่ดื้อยา; เกือบทั้งหมดเป็นการวิเคราะห์จากข้อมูลย้อนหลัง, ตัวแปรที่ศึกษาส่วนใหญ่เป็นลักษณะทางประชากร (เพศ, อายุ) หรือ ลักษณะของโรค (ผลเสมหะ, รอยโรค) หรือ การมีโรคอื่นร่วมด้วย (HIV) ไม่ได้ศึกษาลักษณะการรักษาหรือพฤติกรรมการบริหารยา^{xix} ซึ่งต้องการการศึกษาแบบไปข้างหน้า นอกจากนี้ตัวแปรบางตัวอาจได้ข้อมูลไม่ครบถ้วน (ลักษณะอาการไอ, ไข้, อาชีวะ) หากไม่มีระบบการซักถามประวัติ-อาการ และการบันทึกข้อมูลที่เหมาะสม; ไม่ได้ระบุว่าตัวแปรผลลัพธ์ คือการดื้อต่อยาสินโดไค หรือ การดื้อยาทั้งหมด

^{xix} องค์การอนามัยโลก¹⁸ ระบุว่า การดื้อยา รวมทั้ง MDR-TB เกิดจากความผิดพลาดของมนุษย์ (entirely manmade, consequence of human error) ในสิ่งต่อไปนี้ : การสั่งยา, การบริหาร drug supply, case management และ การดำเนินการจ่ายยา (drug delivery) ให้กับผู้ป่วย เช่น การใช้สูตรยาที่ไม่เหมาะสม, การเพิ่มยาที่ละตัว เมื่อการรักษาล้มเหลว, ปัญหาเศรษฐกิจของผู้ป่วยที่ทำให้ไม่สามารถรับยาได้, การขาดแคลนยาบ่อยๆ หรือ เป็นเวลานาน, การใช้ยาที่ขาดมาตรฐาน (unproven bioavailability), ผู้ป่วยขาดความรู้ (จากขาดข้อมูล หรือ ขาดการอธิบายที่เพียงพอ), ไม่มีการกำกับการบริหารยา (DOT) โดยเฉพาะในช่วงแรกของการรักษา (initial phase); การดื้อยาเกิดขึ้นได้หลังจากการรักษาด้วยยาสายนานเดียว หรือ การใช้สูตรยาไม่เหมาะสม เพียง 2-3 สัปดาห์

- การแสดงผลของการดื้อยาต่อผลการรักษา ใช้การรักษาครบ หรือ การรักษาครบ+รักษาหาย เป็นตัวแปรผลลัพธ์
- การแสดงผลการทดสอบทางสถิติเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ ไม่แสดงที่มาของประชากรตัวอย่าง, ไม่ระบุว่าเป็นการวิเคราะห์ตัวแปรคู่ (Bivariate analysis) หรือตัวแปรหลายตัว (Multi-variate analysis), ไม่ได้แสดงผลของตัวแปรกวน (confounder)

➤ ความสนใจศึกษาเรื่องวัณโรคดื้อยาในประเทศไทยมีประวัติมานานกว่า 30 ปี แต่ยังคงขาดแนวทางที่เป็นมาตรฐานและสามารถเปรียบเทียบกันได้ระหว่างหน่วยงานต่างๆ และยังคงขาดการเชื่อมโยงกับข้อมูลทางคลินิกและแผนงานวัณโรคแห่งชาติ

การแปลผล, การเปรียบเทียบผล, ความเห็น และข้อเสนอแนะทางประการของผู้ศึกษา

- การแสดงอัตราการดื้อยา มีหลายลักษณะ เช่น แสดงเฉพาะอัตราการดื้อยาทั้งหมดและอัตราการดื้อต่อยาหลัก หรือ แสดงอัตราการดื้อต่อยาหลักแต่ละตัวเพียงตัวเดียว, อัตราการดื้อยา 2 ตัว, อัตราการดื้อยา 3 ตัว, อัตราการดื้อยา อย่างน้อย 3 หรือ 4 ตัว (ซึ่งมักไม่ได้แยกแสดง MDR ไว้); แต่การอธิบายผล ส่วนใหญ่ใช้เฉพาะอัตราการดื้อต่อยาหลัก และ MDR
- การแสดงอัตราการดื้อต่อ R ตัวเดียว อาจมีประโยชน์ เนื่องจากมีการใช้การเปรียบเทียบระหว่างอัตราการดื้อต่อ R ตัวเดียวกับอัตราการพบเชื้อ MDR บ่งบอกถึงกลไกการเกิดเชื้อ MDR⁶³ เช่น การพบว่าอัตราการดื้อต่อ

- R ตัวเดียวน้อยกว่าอัตราการพบเชื้อ MDR แสดงว่า MDR ส่วนใหญ่เกิดจาก selective pressure ของการรักษาที่ไม่เพียงพอ
- มีการเปรียบเทียบผลการศึกษากับการศึกษาอื่น โดยไม่ได้เปรียบเทียบในกลุ่มผู้ป่วยประเภทเดียวกัน เช่น เปรียบเทียบผลในผู้ป่วยใหม่ กับผลในผู้ป่วยรวมใหม่และเก่า^{9,37}
 - มีการเสนอแนะให้ทดสอบความไวต่อยาบางตัว (โดยเฉพาะกลุ่ม quinolones) ก่อนเริ่มรักษา เนื่องจากพบการดื้อยา ofloxacin ได้ในผู้ป่วยซึ่งไม่มีประวัติการใช้ยา Ofx มาก่อน, และพบว่าอัตราการดื้อต่อยา ciprofloxacin ในผู้ป่วยที่ดื้อต่อ R, MDR สูงกว่าในผู้ป่วยที่ไม่ดื้อต่อ R, MDR
 - ข้อสรุปเรื่องอัตราการพบเชื้อ MDR เปรียบเทียบระหว่าง กลุ่ม HIV positive กับกลุ่ม HIV negative ยังไม่ชัดเจน เนื่องจากการศึกษาในหัวข้อนี้ มีจำนวนไม่มาก และบางการศึกษาไม่ได้แยกชนิดของผู้ป่วยวัณโรค หรือ ไม่ได้ควบคุมเรื่องตัวแปรกวน (confounder)
 - มีความวิตกเรื่องประสิทธิภาพของระบบยาระยะสั้นที่ใช้ตามมาตรฐานของกองวัณโรค เนื่องจากผู้ศึกษาบางท่านเห็นว่า อัตราการพบเชื้อ MDR สูง
 - มีข้อเสนอแนะเป็นเอกฉันท์เรื่องการนำ DOT มาใช้ เพื่อป้องกันปัญหาเชื้อวัณโรคดื้อยา, เพื่อประสิทธิผลของการรักษาวัณโรค (ทั้งสำหรับผู้ป่วยรายใหม่และผู้ป่วยรักษาซ้ำ) และเรื่องการดำเนินการเฝ้าระวังเชื้อวัณโรคชนิดดื้อยา
- DOTS อาจเป็นทั้งความหวังและยุทธวิธีที่ดีที่สุด ในปัจจุบันในการป้องกันปัญหาเชื้อวัณโรคดื้อยา, แต่ในกรณีที่เกิดปัญหา MDR-TB ขึ้นแล้ว ย่อมทำให้ประสิทธิภาพของ DOTS ลดลง, การยินยอมให้มีการแพร่ระบาดของ MDR-TB ต่อไป (ไม่ว่าด้วยเหตุผลใดก็ตาม) อาจเท่ากับการยินยอมสูญเสียช่วงเวลาที่สำคัญที่สุดในการควบคุมโรค*
- โดยทฤษฎี DOTS เป็นยุทธวิธีสำคัญ สำหรับการป้องกันการดื้อยาวัณโรค, แต่หากเกิดปัญหา MDR-TB ขึ้นแล้ว ประโยชน์ของ DOTS อาจไม่เพียงพอ สำหรับการควบคุมโรค

12 ข้อเสนอแนะของผู้ทบทวนฯ

ข้อเสนอแนะสำหรับปัญหาเชื้อดื้อยา

- ควรผลักดันให้การป้องกันและควบคุมปัญหาเชื้อวัณโรคดื้อยาเป็นนโยบายระดับประเทศ มีแนวทางการดำเนินงานและการติดตามประเมินที่เป็นรูปธรรมอย่างต่อเนื่อง
- ควรพัฒนาการควบคุมวัณโรคโดยยุทธวิธี DOTS ให้มีคุณภาพ และให้มีความครอบคลุมพื้นที่อันตรายเป็นสำคัญ
- สำหรับพื้นที่ที่ยังไม่มีการดำเนินการ DOTS ควรพัฒนาระบบการดูแลรักษา การเฝ้าและติดตามผู้ป่วย ให้มีประสิทธิภาพ

ข้อเสนอแนะสำหรับมาตรฐานการทดสอบความไวต่อยาและคำจำกัดความ

- ควรเร่งรัดเรื่องการพัฒนามาตรฐานและระบบประกันคุณภาพของห้องปฏิบัติการวัณโรค เพื่อให้ผลการทดสอบความไวต่อยามีความถูกต้องเชื่อถือได้
- ควรพัฒนาให้มีห้องปฏิบัติการมาตรฐานและเครือข่าย สำหรับการอ้างอิงในระดับประเทศ กรณีไม่สามารถปรับเปลี่ยนวิธีปฏิบัติของห้องปฏิบัติการต่างๆได้ในระยะสั้น ควรประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อร่วมกันกำหนดแนวทางและเกณฑ์สำหรับการอ้างอิงเปรียบเทียบ
- ควรพัฒนาฐานข้อมูลให้มีความเชื่อมโยงระหว่างการดำเนินงานควบคุมโรคและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- ควรมีการกำหนดคำศัพท์ภาษาไทยอย่างเป็นทางการ เพื่อให้การสื่อความหมายชัดเจนขึ้น เช่น อัตราการพบเชื้อดื้อยา X ทั้งหมด (Total X resistance หรือ Overall resistance), การดื้อยาเมื่อเริ่มต้นการรักษาครั้งแรก (initial drug resistance), การดื้อ

ยาโดยผลทางห้องปฏิบัติการ (in vitro resistance), การดื้อยาโดยผลทางคลินิก (in vivo resistance), ประสิทธิภาพเชิงทฤษฎี (efficacy), ประสิทธิภาพเชิงปฏิบัติ (effectiveness), ประสิทธิภาพ (efficiency) หรือ วงเล็บคำศัพท์ภาษาอังกฤษไว้ด้วย

ข้อเสนอแนะสำหรับการศึกษาวิจัย

- งานวิจัยที่ควรศึกษาต่อไป ได้แก่ ผลกระทบของ MDR เช่น infectivity, การเสียชีวิตอย่างรวดเร็ว; ปัจจัยต่อผลการรักษา ในกลุ่ม MDR เช่น ตัวทำนายการรักษาหาย; วิธีการเพิ่มความสำเร็จในการรักษาเชื้อวัณโรคดื้อยา และทางเลือกอื่นสำหรับการรักษาวัณโรคดื้อยา เช่น สมุนไพร
- การแสดงผลของการดื้อยาต่อผลการรักษา ควรใช้ผลเสมหะกลับเป็นลบ, การรักษาหาย, การรักษาล้มเหลว เป็นตัวแปรผลลัพธ์มากกว่า การรักษาครบ หรือ การรักษาครบร่วมกับรักษาหาย
- การประเมินผลการรักษาควรใช้คำจำกัดความขององค์การอนามัยโลก หรือ ตามแนวทางการดำเนินควบคุมวัณโรคแห่งชาติของกระทรวงสาธารณสุข⁶⁸
- การเสนอแนะให้นำผลการศึกษาเกี่ยวกับการทดสอบความไวต่อยาไปใช้ ควรให้ความสำคัญของการติดตามผลทางคลินิกควบคู่ไปกับผลทางห้องปฏิบัติการ

ข้อเสนอแนะแบ่งเป็นข้อเสนอแนะสำหรับ

- ปัญหาเชื้อดื้อยา
- มาตรฐานการทดสอบความไวต่อยาและคำจำกัดความ
- การศึกษาวิจัย

ตารางที่ 1 ผลของเชื้อคือยารักษาโรคชนิดปฐมภูมิต่อการรักษา

ผู้ศึกษา (ปีตีพิมพ์)	กลุ่มผู้ป่วย	อัตราการรักษาหาย(%) ในกลุ่มย่อยต่าง ๆ		กลุ่มผู้ป่วย	อัตราการรักษาหาย(%) ในกลุ่มย่อยต่าง ๆ				
		คือยา	ไวต่อยา		รอยโรคเล็กน้อย	รอยโรคปานกลาง	รอยโรคมก	ไม่มีแผลโพรง	มีแผลโพรง
สงคราม ¹ (2527)	ผู้ป่วยใหม่ รักษาครบ:	69/112 (61.6)	248/270 (91.8)	ผู้ป่วยใหม่ รักษาครบ คือต่อ H:	11/12 (91.7)	22/35 (62.9)	13/33 (39.4)	25/35 (71.4)	21/45 (46.7)
	รอยโรคเล็กน้อย:	17/18 (94.4)	50/51 (98.0)	ผู้ป่วยใหม่ รักษาครบ คือต่อ H ไม่มีแผลโพรง:	11/12 (91.7)	9/15 (60.0)	5/8 (62.5)		
	รอยโรคปานกลาง:	34/52 (65.4)	144/154 (93.5)	ผู้ป่วยใหม่ รักษาครบ คือต่อ H มีแผลโพรง:		13/20 (65.0)	8/25 (32.0)		
	รอยโรคมก:	18/42 (42.9)	54/65 (83.1)						
	ไม่มีแผลโพรง:	39/56 (69.6)	143/149 (96.0)						
	มีแผลโพรง:	30/56 (53.6)	105/121 (86.8)						
	กลุ่มผู้ป่วย			อัตราการรักษา %	รักษาครบ	ขึ้นทะเบียน-โอน	ขึ้นทะเบียน		
สุทธิชัย ² (2533)	ผู้ป่วยใหม่ :			H S R E					
	2529			13.1 6.3 2.3 0.5	99.1	85.7	85.7		
	2530			18.3 9.5 5.3 3.2	96.2	76.4	74.6		
	2531			23.6 20.2 4.9 5.4	92.9	65.2	60.0		
	2532			15.4 5.8 4.2 2.4	99.1	73.8	46.0		

ตารางที่ 2 ผลของเชื้อดื้อยาวัณโรคต่อการรักษา - การศึกษาที่เปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่มที่ดื้อและไม่ดื้อยา

ผู้ศึกษา (ปีตีพิมพ์)	ผู้ป่วย (จำนวน)	ผลการรักษา					
		เสมหะกลับเป็นลบ เมื่อสิ้นสุดเดือนที่ 2	RR (95%CI) ที่เสมหะไม่กลับเป็นลบ	p	รักษาหาย	RR (95%CI) ที่รักษาไม่หาย	p
ประทีน ^a (2540)	ผู้ป่วยใหม่ : ดื้อยา (200) ไวต่อยา (200)	72.5% 87.5%	1.49 (1.23-1.87)	0.0005	91.5% 95.5%	1.97 (1.39-2.78)	0.0001
ศรีประภา ^a (2540)	ผู้ป่วยใหม่ : MDR (132) ไวต่อยา (132)	-	-	-	49.2% 79.5%	5.37 (2.11-13.67)	< 0.01
	ผู้ป่วยเก่า : MDR (160) ไวต่อยา (160)				38.8% 82.5%		

ตารางที่ 3 แนวโน้มการติดเชื้อชนิดปฐมภูมิ* ในหน่วยงานต่าง ๆ (ค่าร้อยละ)

หน่วยงาน	ยา	2528	2529	2530	2531	2532	2533	2534	2534	2535	2536	2537	2538	2539	2540
กองโรค (รายงาน ก ¹⁰ รายงาน ร ⁹)	H	<---	10.1	<---	<---14.5	<---	<---13.0	<---	11.22	12.69	13.66	15.66	15.50		
					9.2	8.2	7.4		5.3	5.7	5.8	6.1	5.2	4.6	
	S	<---	5.5	<---	<---9.1	<---	<---10.5	<---	9.90	10.98	12.44	13.62	16.28		
					4.4	4.3	4.6		5.0	5.2	5.4	6.2	7.1	5.6	
	R	<---	1.6	<---	<---2.0	<---	<---3.6	<---	3.14	5.15	6.34	7.55	7.04	1.3	
					0.5	0.7	0.8		1.1	1.4	0.8	0.7	1.6		
ศว.3 (รายงาน ก ¹⁰ รายงาน ร ⁹)	E	<---	0.8	<---	<---1.3	<---	<---2.0	<---	1.40	2.23	2.98	3.23	4.72		
					0.1	0.1	0.2		0.2	-	0.1	-	-	0.2	
	MDR				0.5	0.4	0.6		1.90, 1.9	3.6, 3.6	4.73, 4.7	6.20, 4.6	5.14, 5.1	6.7	
	H										13.6	9.9	14.4	7.8	
	S										11.6	10.8	11.9	10.9	
	R										3.5	4.7	3.6	9.4	
ศว.5 (รายงาน ก ¹¹ รายงาน ร ²³ รายงาน ค ²³ รายงาน จ ¹⁴)	E										1.5	2.6	1.8	3.9	
											2.5	3.0	2.4	2.4	
	H	15.4, 14.8	16.3, 16.6	13.6, 13.9	14.6		14.1								
		14.9	16.6	13.9	14.6	13.7	21.2		9.5	2.4	13.9	8.1	5.9, 5.9	6.9, 6.5	7.9
	S	7.6, 7.4	6.1, 6.1	6.9, 6.9	5.8		8.8								
		7.4	6.1	6.9	5.9	4.1	12.4		3.2	4.9	10.4	6.8	6.8, 6.8	6.3, 5.7	5.6
ศว.12 (รายงาน ก ¹⁵ รายงาน ร ²⁴)	R	5.9	3.4	5.1	5.8		11.5								
		5.9	3.4	5.1	5.9	24.7	19.5		11.1	4.9	4.3	4.5	2.4, 2.4	9.5, 3.1	6.0
	E	1.5	1.7	1.9	2.4		3.5								
		1.5	1.7	1.9	2.4	2.7	4.4		0.8	0	1.5	1.3	1.2, 1.2	1.6, 1.8	2.8
	H		13.1	18.3	23.6	15.4			9.4	10.5	8.8	4.5	6.7	4.6	
	S		6.3	9.5	20.3	5.8			5.7	8.3	6.6	6.4	7.6	8.6	
ศว.13 (รายงาน ก ¹⁵ รายงาน ร ²⁴)	R		2.3	5.3	4.9	4.2			6.6	3.4	4.1	1.1	0.2	2.9	
	E		0.5	3.2	5.4	2.4			0.6	0.6	1.6	0.6	0.3	0.5	
	MDR											0.6	0.17	0.24	

*หมายถึงการติดเชื้อเมื่อเริ่มต้นการรักษา (ถ้าเข้มงวดความหมาย), ตัวเลขระหว่างลูกศรในแนวนอน หมายถึง ข้อมูลเป็นช่วง 2-3 ปี, ตัวเลขที่ไม่อยู่ระหว่างลูกศร หมายถึง ข้อมูลรายปีของปีนั้น ๆ

ตารางที่ 4 รายงานเชื้อวัณโรคชนิดดื้อยาปฐมภูมิ (Primary Drug Resistant Tuberculosis)

ผู้ศึกษา (ปีพิมพ์)	ผู้ป่วย	ระดับยาที่ใช้ทดสอบ (µg/ml)	เกณฑ์ 'ดื้อยา'	ดื้อยา (%)											
				ทั้งหมด	H	S	R	E	Km	Cs	P	Z	Ofx	Cfx	MDR
ชัยเวช ** (2512)	คลินิกโรคทรวงอก- (สมาคมปราบฯ) 185 ราย 2509-2510	H 0.5 S 16 P 4	growth of ≥ 20colonies	24.8	14.6	10.2	-	-	-	-	8.7	-	-	-	-
Brodie ** (2514)	รพ.เชียงใหม่ 23 ราย (89 ทดสอบ) 2512-2513	H 0.2, 1 S 2, 10 P 5, 25	"Resistance Ratio" ≥ 1	17.4	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-
เกรียงศักดิ์* (2522)				-	26.0	14.2	-	-	-	-	19.9	-	-	-	-
เกรียงศักดิ์* (2525)				-	38.0	20.0	2.0	8.0	-	-	13.5	-	-	-	-
จรี **	รพ.โรคทรวงอก 885 ราย 2522-2524			-	14.4	8.5	-	-	-	-	4.8	-	-	-	-
จรี **	รพ.โรคทรวงอก 178 ราย 2527			-	11.8	7.8	-	-	-	-	5.6	-	-	-	-
ชัยเวช **	รพ.สมาคมปราบวัณโรค ? ราย 2527			-	12.6	15.5	-	4.9	-	-	9.4	-	-	-	-
สงคราม ¹ (2527)	รพ.สมาคมปราบวัณโรค 885 ราย 2520-2523	H 0.5,1 S 16,32 E 10,20 P 8,16	growth of ≥ 20colonies	30.4	18.0	16.3	-	4.2	-	-	12.1	-	-	-	-
อภิวัฒน์ ** (2528)	ศวช.5 557 ราย คค.2526-กช.2527	H 0.5,1,10 S 16,32 R 16,32,64,128 E 2,4,8,16	Resistance Ratio ≥ 8	35.7	22.7	10.6	2.9	11.9	-	-	-	-	-	-	-
จรี **	รพ.โรคทรวงอก 749 ราย 2529			-	14.3	6.9	-	-	-	-	5.3	-	-	-	-
ปิยะดา **,***	กองวัณโรคและศวช. 1160 ราย 2529			16.5	11.6	6.8*** 6.9**	1.6	1.0	0.4	0.3	-	-	-	-	-
ประชา ** (2530)	สถานตรวจโรคปอด กรุงเทพฯ 650 ราย กพ.2528-กค.2530	H 1 S 32 R 64 E 8 Km 160 Cs 80	Resistance Ratio ≥ 8	16.9	10.2	8.6	1.7	0.9	0	0	-	-	-	-	0.15 (H+R)

ผู้ศึกษา (ปีศึกษา)	ผู้ป่วย	ระดับยาที่ใช้ทดสอบ (µg/ml)	เกณฑ์ 'ดื้อยา'	ดื้อยา (%)											
				ทั้งหมด	H	S	R	E	Km	Cs	P	Z	Ofx	Cfx	MDR
สุนันทา ³¹ (2532)	ศวช.5 1442 ราย 2528-2530	H 0.5,1 S 16,32	Resistance Ratio ≥ 8	19.0	15.5	7.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
สุทธิตชัย ³² (2533)	ศวช.12 1383 ราย 2529-2532			-	16.6	8.8	4.0	2.5	-	-	-	-	-	-	-
มนต์ดี ³³ (2535)	ศวช.5 1697 ราย 2528-2531,2533	H 0.5,1 S 16,32 R 16,32,64,128 E 2,4,8,16	Resistance Ratio ≥ 8	22.5	15.2	6.9	5.5	1.8	-	-	-	-	-	-	0.8 (H+R+อื่นๆ)
สมพร ⁴¹	ศวช.10 1,340 ราย 2528-2533			-	9.2	5.2	0.9	0.8	-	-	-	-	-	-	-
พรรณี *** (2535)	รพ.ศิริราช 100 ราย 2534-2535			37.0	22.0	7.0	7.0	18.0	-	-	-	-	-	-	5.0
สุนทร ⁴² (2535)	รพ.สตูล 56 ราย 2532-2534			28.4	25.1	10.7	10.7	7.2	0	3.6	-	-	-	-	-
สมศักดิ์ ³¹ (2536)	กองวินโรค 422 สายพันธุ์		ไม่มีเอนไซม์ PZase	-	-	-	-	-	-	-	-	5.93	-	-	-
วิจิตรา ³³ (2538)	รพ.โรคทรวงอก 141 ราย มย.-ชค. 2535	H 0.2 S 20 R 40 E 5 Z 100	Growth Index >11	-	12.1	6.5	10.3	10.3	-	-	-	7.8	-	-	-
มนูญ ⁴⁴ (2538)	โรงพยาบาลวิชัยยุทธ 70 ราย			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10
คารณี ³² (2539)	สถานตรวจโรคปอด กรุงเทพฯ 316 ราย พค.2537-?		Resistance Ratio ≥ 8	24.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.8 (H+R+อื่นๆ)
มานิตย์ ³⁴ (2540)	รพ.โรคทรวงอก 347 สายพันธุ์ มย.-ชค. 2535	H 0.2 S 20 R 40 E 5 Ofx 2	growth of ≥ 20colonies	-	4.9	5.8	8.9	2.0	-	-	-	-	4.3	-	2.3
จิรกานต์ ³⁵ (2540)	รพ.โรคทรวงอก 347 ราย มย.- ชค. 2535	H 0.2 S 20 R 40 E 5 Cfx 2	growth of ≥ 20colonies	-	4.9	5.8	8.9	2.0	-	-	-	-	-	8.3	2.3
สมอวล ³⁶ (2541)	รพ.โรคทรวงอก 347 ราย มย.- ชค. 2535	H 0.2 S 20 R 40 E 5 Ofx 2 Cfx 2	growth of ≥ 20colonies	-	4.9	5.8	8.9	2.0	-	-	-	-	4.3	8.3	2.3

ผู้ศึกษา (ปีพิมพ์)	ผู้ป่วย	ระดับยาที่ใช้ทดสอบ (µg/ml)	เกณฑ์ ‘ดื้อยา’	ดื้อยา (%)											
				ทั้งหมด	H	S	R	E	Km	Cs	P	Z	Ofx	Cfx	MDR
***	รพ.โรคทรวงอก 475 ราย 2531-2538			46.5	12.8	15.8	10.9	0.4	-	-	-	-	-	-	2.7
***	รพ.โรคทรวงอก 2114 ราย 2538			15.0	10.3	11.6	4.87	1.2	-	-	-	-	-	-	1.7
ณัฐยา ³⁷ (2541)	รพ.โรคทรวงอก 376 ราย มค.- ธค. 2539	H 0.2 S 20 R 40 E 5 K 20		-	15.7	9.3	14.3	1.3	2.1	-	-	-	-	-	8.8
กัลยาณี ¹⁹ (2541)	ศว.3 597 ราย 2538-2538	H 0.5,1 S 16,32 R 32,64 E 4,8	Resistance Ratio ≥ 8	19.1	12.4	11.4	4.0	2.0	-	-	-	-	-	-	2.7 (H+R+อื่นๆ)
เสรี ⁴⁰ (2541)	ศว. 211 ราย มค.-เมษ. 2539		Resistance Ratio ≥ 4		7.1	5.2	0.9	0.9	-	-	-	-	-	-	1.9 (H+R+อื่นๆ)
ประทีป ³⁸ (2541)	รพ.โรคทรวงอก 1738 ราย ปี 2539	H 0.2 S 20 R 40 E 5 K 100 O 2	Resistance ≥ 1% of control medium	20.9	8.3	6.6	12.6	0.8	1.1	-	-	-	1.8	-	4.2
Kunyanone ⁴⁶ (2541)	รพ.โนเชียงราย 1091 ราย พค.2539-เมษ.2540			-	13.2	15.6	10.7	5.7	-	-	-	-	-	-	6.3
ทองวันโรด ³³	ประเทศไทย 882 ราย 2539-2541			28.1	11.2	12.9	10.4	4.2	-	-	-	-	-	-	2.0

รายงานการศึกษาต่างๆ ใช้คำว่า “การดื้อยาปฐมภูมิ” ในความหมายของ “การดื้อยาเมื่อเริ่มต้นรักษา”

* อ้างในอภิวัฒน์ (2528)³⁹ ** อ้างในมนฤดี (2535)³² *** อ้างในธนรักษ์ (2540)¹⁸

Resistance ratio = MIC เชื้อทดสอบ / MIC เชื้อมาตรฐาน, เชื้อมาตรฐานที่ใช้ คือ H37Rv

MIC = ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยา ที่เชื้อไม่สามารถเจริญเติบโตได้ หรือ ถ้าเชื้อเจริญได้ มีจำนวนน้อยกว่า 20 colonies [ยกเว้นการศึกษาของ Brodie และคณะ ใช้ ratio = จำนวน colonies บน media ผสมยา / จำนวน colonies บน media ไม่ผสมยา, ใช้ H37Ra เป็นเชื้อมาตรฐาน; ตามคำจำกัดความ วิธีทดสอบในการศึกษาของ Brodie เป็น proportion method, คำศัพท์ที่ใช้ว่า resistance ratio ตรงกับ เกณฑ์ “ดื้อยา” ของ proportion method คือ resistance proportion หรือ % resistance]

ตารางที่ 5 แนวโน้มการค้ำยาคูณิตฤตยภูมิ ในหน่วยงานต่าง ๆ (ค่าร้อยละ)

หน่วยงาน	ยา	2528	2529	2530	2531	2532	2533	2534	2534	2535	2536	2537	2538	2539
กองวินโรด ¹⁶	H				<---42.5	----	<---40.3	----		41.9				
	S				<---21.1	----	<---23.4	----		25.1				
	R				<---13.9	----	<---27.3	----		33.1				
	E				<---8.7	----	<---12.2	----		13.2				
ศวช.5 ²¹	H	70.5	73.2	76.7										
	S	25	28.8	27.4										
ศวช.12 ²⁴	H								21.6	27.5	28.3	13	16.7	18
	S								5.4	10.1	20.6	14.8	13.9	18
	R								10.8	18.8	16.3	7.4	8.3	8.2
	E								2.7	7.2	14.1	9.3	0	4.9

ตัวเลขระหว่างลูกศรในแนวนอน หมายถึง ข้อมูลเป็นช่วง 2 ปี, ตัวเลขที่ไม่อยู่ระหว่างลูกศร หมายถึง ข้อมูลรายปีของปีนั้นๆ

ตารางที่ 6 รายงานเชื้อวัณโรคชนิดคือยาทุติยภูมิ (Secondary or Acquired Drug Resistant Tuberculosis)

ผู้ศึกษา (ปีตีพิมพ์)	ผู้ป่วย	ระดับยาที่ใช้ทดสอบ (µg/ml)	เกณฑ์ "คือยา"	คือยา (%)								
				ทั้งหมด	H	S	R	E	P	Km	Ofx	MDR
Brodie ⁴⁸ (2514)	รพ.เชียงใหม่ 21 ราย (63 จำนวนทดสอบ) 2512-2513	H 0.2, 1 S 2, 10 P 5, 25	"Resistance Ratio" ≥ 1%	36.5	-	-	-	-	-	-	-	-
อังกา ⁴⁷ (2529)	รพ.สงขลานครินทร์ 1 ราย เมษ.2526-ธค.2527			-	-	-	-	-	-	-	-	100
อนุชา ⁴⁶ (2525)	กองวัณโรค 57 ราย			-	84.2	61.9	-	-	84.9	-	-	-
สุนันทา ⁴¹ (2532)	ศวท.5 515 ราย 2528-2530	H 0.5,1 S 16,32	Resistance Ratio ≥ 8	-	72.4	26.8	-	-	-	-	-	-
มนูญ ⁴⁴ (2538)	รพ.วิชัยยุทธ 20 ราย			-	-	-	-	-	-	-	-	25
ประทีป ⁴⁹ (2541)	รพ.โรคทรวงอก 123 ราย ปี 2539	H 0.2 S 20 R 40 E 5 K 100 O 2	Resistance ≥ 1% of control medium	53.7	29.2	21.1	43.0	4.8	-	8.1	9.7	25.2
Kunyanone (2541) ⁴⁴	รพ.โนนสูงราช พค.39-เมษ.40 150 ราย 109 ราย(ไม่รวมfailure)			- -	45.3 32.1	38.7 33.9	44.0 31.2	20.0 12.8	- -	- -	- -	34.7 19.3

Resistance ratio = MIC เชื้อทดสอบ / MIC เชื้อมาตรฐาน, เชื้อมาตรฐานที่ใช้คือ H37Rv

MIC = ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยา ที่เชื้อไม่สามารถเจริญเติบโตได้ หรือ ถ้าเชื้อเจริญได้ มีจำนวนน้อยกว่า 20 colonies

[ยกเว้นการศึกษาของ Brodie และคณะ ใช้ ratio = จำนวน colonies บนmedia ผสมยา / จำนวนcolonies บนmedia ไม่ผสมยา, ใช้ H37Raเป็นเชื้อมาตรฐาน; ตามคำจำกัดความ วิธีทดสอบในการศึกษาของ Brodie เป็น proportion method, คำศัพท์ที่ใช้ว่า resistance ratio ตรงกับ เกณฑ์ "คือยา" ของ proportion method คือ resistance proportion หรือ % resistance]

ตารางที่ 7 ความสัมพันธ์ของการพบเชื้อคอตยา กับ ปัจจัยต่าง ๆ

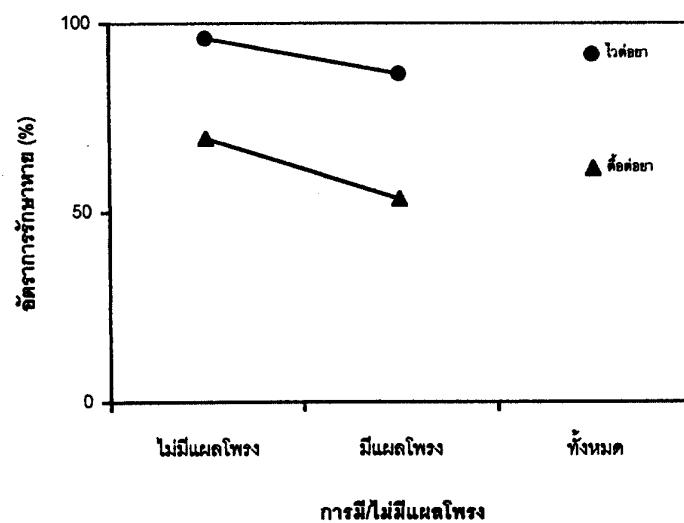
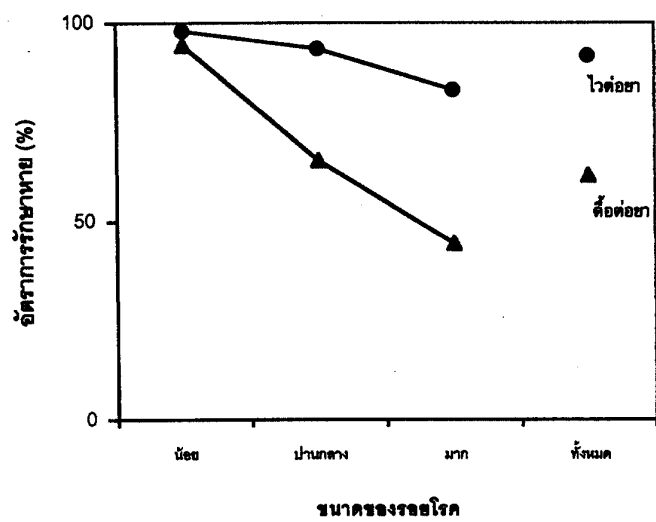
ผู้ศึกษา (ปีตีพิมพ์)	ผู้ป่วย (จำนวน)	อัตราคอตยา (%) ในกลุ่มปัจจัยต่าง ๆ							
		เพศ	อายุ		ภูมิสำเนา	ผู้ป่วย TB ในบ้าน	ตรวจเสมหะ	รอยโรค	HIV
ชัยเวช ²⁰ (2512)	ใหม่ (185)	ชาย 25.0 หญิง 24.0	< 40 > 40	24.0 25.5	เขตเมือง 23.5 เขตชนบท 29.0			เล็กน้อย 14.8 ปานกลาง 13.0 มาก* 49.5	
อภิวัฒน์ ²⁰ (2528)	ใหม่ (557)	ชาย 36.4 หญิง 34.4	15-29 45-59 > 75	36.5 38.3 31.6	30-44 31.5 60-74 37.8		พบเชื้อ 36.8 ไม่พบเชื้อ 34.3	แผลโพรง 41.1 ไม่มีแผลโพรง 30.7	
ศิรินภ ²² (2538)	ใหม่ (390)					มีผู้ป่วย : ไม่มีผู้ป่วย** OR 2.71 (1.52-4.81)			
คารณ ²² (2539)	ใหม่ (316)								TOTAL HS** MDR HIV+ 31.1 11.7 3.9 HIV- 20.7 4.2 2.3
กัลยาณี ¹⁸ (2541)	ใหม่ (597)	ชาย 21.2 หญิง 11.8	15-29 45-59 > 75	20.1 17.9 9.1	30-44 20.5 60-74 15.5				
ประทีป ²⁰ (2541)	ใหม่ (1738)	DR MDR ชาย 22 4.6 หญิง 16.9 2.8							
เนาวรัตน์ ²⁵ (2541)	ใหม่ (1091)	MDR OR ชาย 6.0 1 หญิง 7.1 1.21	MDR OR ->29 7.3 1 30-49 7.5 0.97 ≥ 50 3.7 0.53	MDR OR อ.อื่น 5.8 1 อ.เมือง 8.3 1.49 จ.อื่น 5.5 0.95				MDR** OR HIV - 4.4 1 HIV + 8.7 2.07 HIV ? 6.4 1.47	MDR** OR รพ.อำเภอ 3.8 1 รพ.เชิงราช 9.5 2.66 รพ.เอกชน 5.7 1.52

* หมายถึง ระบุว่ามีความสัมพันธ์ แต่ไม่ได้แสดงการทดสอบทางสถิติ , ** หมายถึง มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$

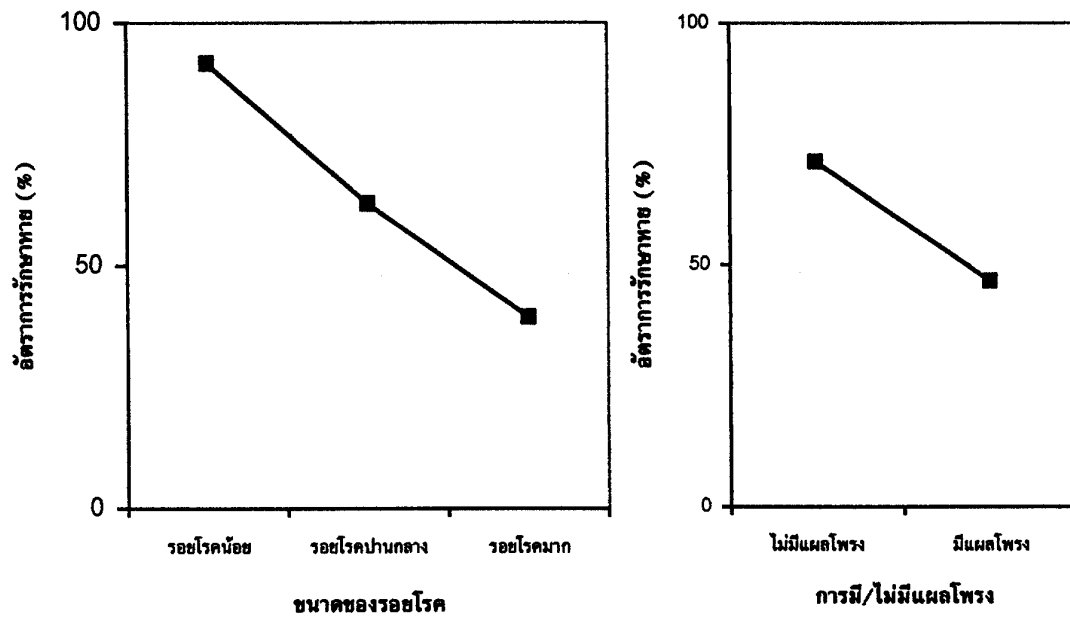
ตารางที่ 8 ตำแหน่งและกลไกการออกฤทธิ์ของยาวัณโรค, ยีนส์ที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาและหลักฐานจากการวิจัย

ยา	ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์	กลไกการออกฤทธิ์	Candidated genes	Mutations (%) ที่พบใน clinical isolates	Experimental Transformation
Isoniazid	cell wall	Inhibit synthesis of mycolic acid	<i>katG</i> * <i>inhA</i>	25-78	<i>M. tuberculosis</i>
Rifampicin	RNA polymerase	block transcription in RNA synthesis	<i>rpoB</i> *	92-97	<i>M. smegmatis</i>
Streptomycin	Ribosome	Interfere protein synthesis	<i>rpsL</i> <i>rns</i>	60-76	
Fluoroquinolones	DNA gyrase	Interfere new DNA synthesis	<i>gyrA</i> <i>gyrB</i>	93	

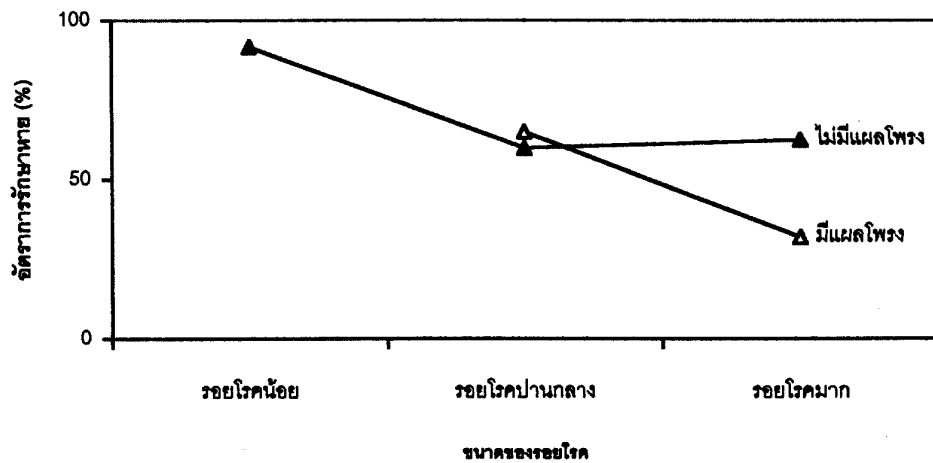
* มีรายงานการศึกษาในประเทศไทย



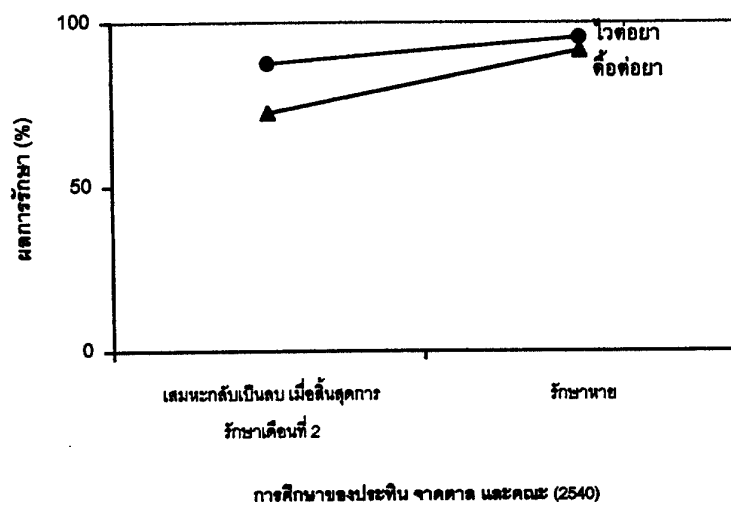
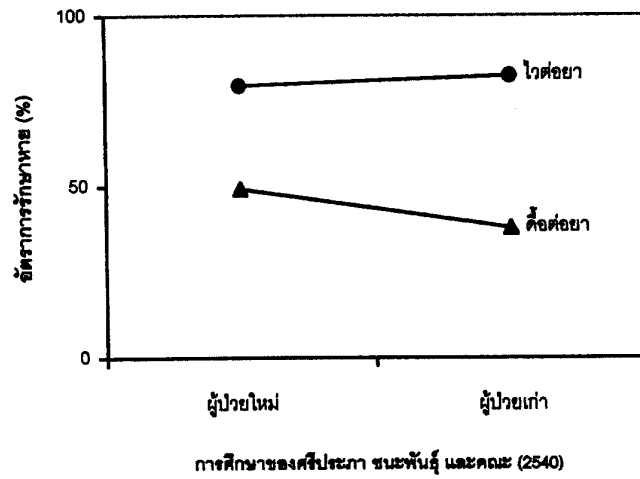
ภาพที่ 1 ผลของเชื้อดื้อยาต่ออัตราการรักษาหาย เปรียบเทียบระหว่าง ขนาดรอยโรคต่างๆ, การมี/ไม่มีแผลโพรง (การศึกษาของสงคราม ทรัพย์เจริญ และคณะ 2527)



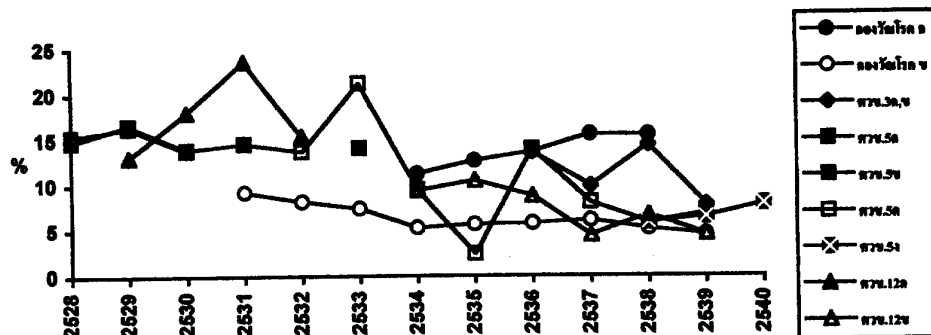
ภาพที่ 2 อัตราการรักษาหายในกลุ่มที่คือต่อ H แยกตามขนาดของรอยโรค และ การมี/ไม่มีแผลโพรง
(การศึกษาของสงคราม ทรัพย์เจริญ และคณะ 2527)



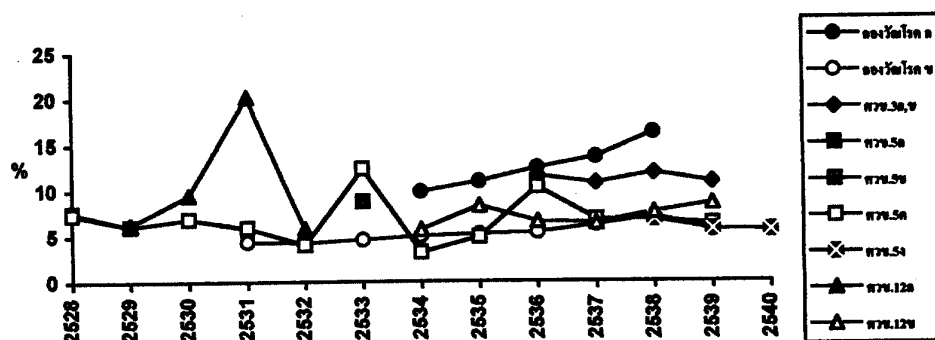
ภาพที่ 3 อัตราการรักษาหายในกลุ่มที่คือต่อ H เปรียบเทียบระหว่างพวกที่มี และ ไม่มีแผลโพรง เมื่อมี
ขนาดของรอยโรค ต่าง ๆ ในการศึกษาของสงคราม ทรัพย์เจริญ และคณะ (2527)



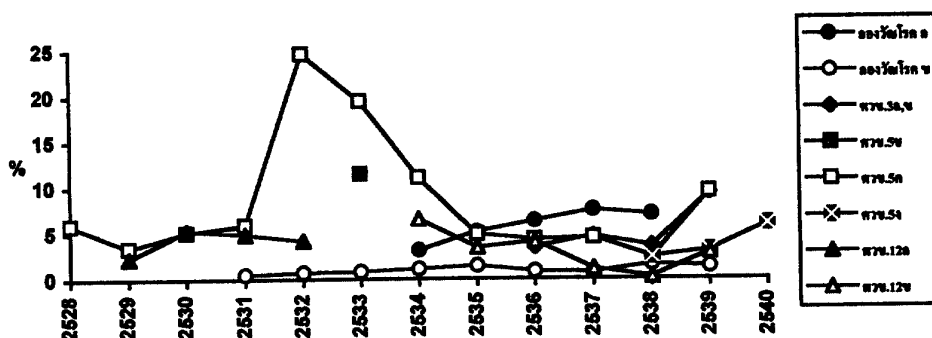
ภาพที่ 4 ผลของเชื้อดื้อยาต่อผลการรักษา เปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่มที่ดื้อและไม่ดื้อยา



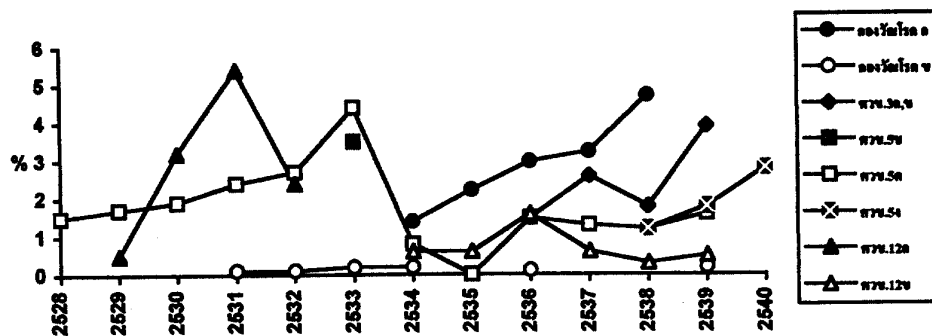
ภาพที่ 5 แนวโน้มอัตราการดื้อยาชนิดปรุมภูมิต่อ isoniazid (H) ทั้งหมด จากหน่วยงานต่าง ๆ



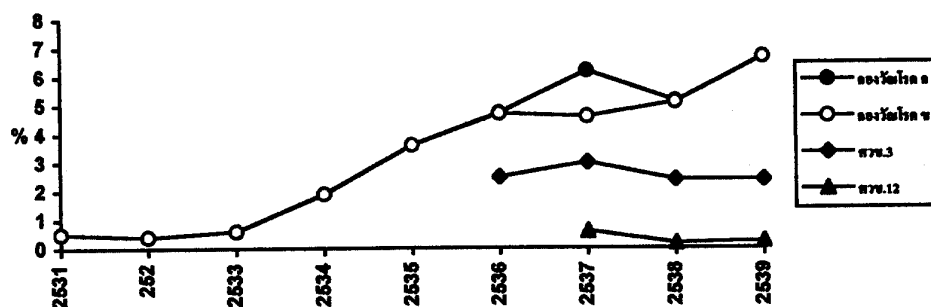
ภาพที่ 6 แนวโน้มอัตราการดื้อยาชนิดปรุมภูมิต่อ streptomycin (S) ทั้งหมด จากหน่วยงานต่าง ๆ



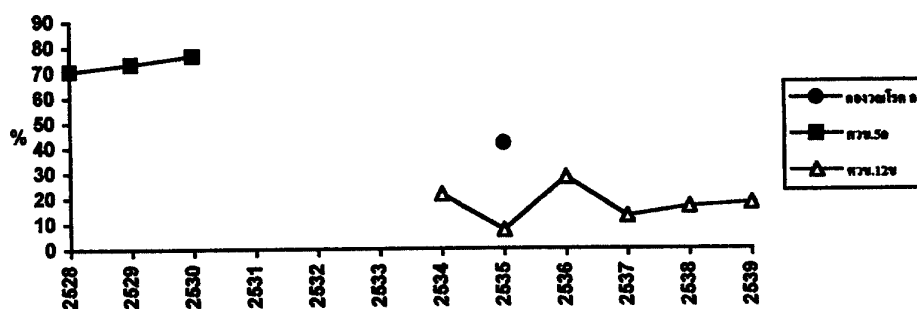
ภาพที่ 7 แนวโน้มอัตราการดื้อยาชนิดปรุมภูมิต่อ rifampicin (R) ทั้งหมด จากหน่วยงานต่าง ๆ



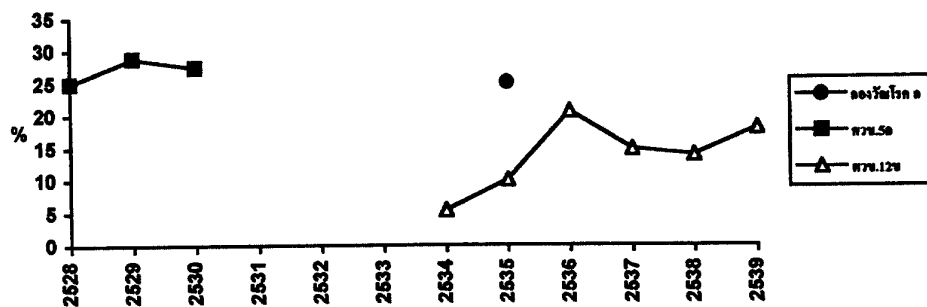
ภาพที่ 8 แนวโน้มอัตราการดื้อยาชนิดปรุมภูมิต่อ ethambutol (E) ทั้งหมด จากหน่วยงานต่าง ๆ



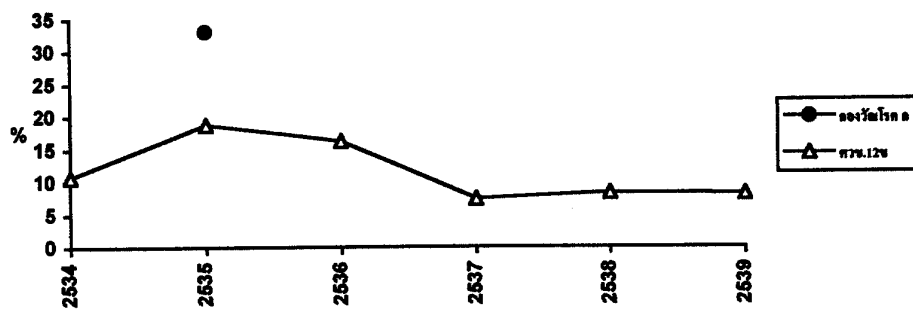
ภาพที่ 9 แนวโน้มอัตราการดื้อยาชนิดปรุมภูมิต่อยาหลายขนาน (MDR-TB) จากหน่วยงานต่าง ๆ



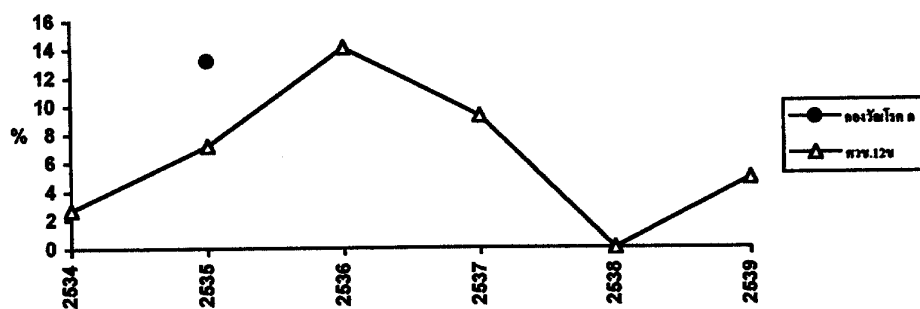
ภาพที่ 10 แนวโน้มอัตราการดื้อยาชนิดทุติยภูมิต่อ isoniazid (H) ทั้งหมด จากหน่วยงานต่าง ๆ



ภาพที่ 11 แนวโน้มอัตราการดื้อยาชนิดทุติยภูมิต่อ streptomycin (S) ทั้งหมด จากหน่วยงานต่าง ๆ



ภาพที่ 12 แนวโน้มอัตราการดื้อยาชนิดทุติยภูมิต่อ rifampicin (R) ทั้งหมด จากหน่วยงานต่าง ๆ



ภาพที่ 13 แนวโน้มอัตราการดื้อยาชนิดทุติยภูมิต่อ ethambutol (E) ทั้งหมด จากหน่วยงานต่าง ๆ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณทุกท่านอย่างยิ่ง ที่กรุณาให้ข้อมูลทั้งที่เป็นคำบอกเล่า เอกสาร และไฟล์ข้อมูล, และให้คำแนะนำสำหรับการทบทวนในหัวเรื่อง “วันโรคชนิดดีอย่าหลยชานนคูกคามประเทศไทยจริงหรือ?” ดังรายนามต่อไปนี้

ผู้เชี่ยวชาญอาวุโส/ที่ปรึกษาองค์การอนามัยโลก:

นายแพทย์นิตดา ศรียากษ์, นายแพทย์บัญญัติ ปริษณานนท์, นายแพทย์ชัยเวช นุชประยูร,
Sang Jae Kim, Dr. Holger Sawert

กองวินโรค :

นายแพทย์วัลลภ ปายะนันท์, นายแพทย์ภาสกร อัครเสวี, คุณธนิดา เจริญทอง,
คุณสมศักดิ์ เจริญทอง

โรงพยาบาลโรคทรวงอก:

แพทย์หญิงจรี ปุณโณทก, นายแพทย์เจริญ ชูโชติถาวร

สำนักงานควบคุมโรคติดต่อเขตต่าง ๆ (ลำดับตามเขต) :

แพทย์หญิงดารณี วิรัชกิจจา, นายแพทย์ชูชัย ตูลาภรณ์, นายแพทย์ธีรวัฒน์ วลัยเสถียร,

แพทย์หญิงนงลักษณ์ เทศนา, คุณเสรี สิงห์ทอง, นายแพทย์ ไกวิท พรหมเชษฐ์,

นายแพทย์ยุทธชัย เกษตรเจริญ, คุณเพลินพิศ เทศกร

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล:

นายแพทย์ประสิทธิ์ ผลิตผลการพิมพ์

หน่วยภูมิคุ้มกันวิทยา โรงพยาบาลสงขลานครินทร์:

คุณสมพร ศรีไตรรัตน์ชัย

สถาบันวิจัยวินโรค เชียงราย :

นายแพทย์ Hideki Yanai, คุณจินตนา งามวิทยาพงศ์ ยานโน

- ♥ การค้นหารายชื่อเอกสาร ได้รับความช่วยเหลือจากคณะเจ้าหน้าที่ห้องสมุดคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย(CUML Team) โดยเฉพาะคุณ Aung Ming ผู้เป็น Websis, คุณปรียาพร ฤกษ์พันธ์ และ คุณศุจิพร สิ้นศิริ ผู้ส่ง files ให้
- ♥ การค้นหาเอกสารต้นฉบับ ได้รับความช่วยเหลือจากคณะเจ้าหน้าที่ห้องสมุดวิทยาศาสตร์ชีวภาพ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ โดยเฉพาะคุณลักษณะหญิง รัตสาร, คุณวิริยา อินทรสุวรรณ และ คุณศุภชาติ มุสิกุล ผู้ค้นเอกสารต้นฉบับและส่งถ่ายเอกสาร; คุณรัชฎา ชลารัตน์ และ คุณเพ็ญจันทร์ กิตติรุ่งทวี ผู้ติดต่อขอเอกสารจากห้องสมุดอื่นๆ; คุณสนจิตร์ พงษ์พานิช ผู้ดูแลห้องสมุดศูนย์วินโรค เขต 12 ยะลา

เอกสารอ้างอิง

- ¹ สงคราม ทวีพย์เจริญ, ชัยเวช นุชประยูร, บัญญัติ ปรีชญานนท์. การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อวัณโรคต้านยาปฏิชีวนะกับการรักษา, วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก, ตุลาคม-ธันวาคม 2527;5(4): 167-180
- ² ประทีป จาคดาล, สุสันต์ จิตติมณี, ศิริภา วัฒน. ความสัมพันธ์ของการดื้อยาปฏิชีวนะต่อการตอบสนองการรักษาด้วยระบบยาระยะสั้นในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่, วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก, เมษายน-มิถุนายน 2540;18(2):91-101
- ³ ศรีประภา ชนะพันธ์, สงวนลักษณ์ สุขสวัสดิ์, ทรงพล ต่อณี. การศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการต้านยาหลายขนานและผลการรักษาในผู้ป่วยวัณโรคที่มีการต้านยาหลายขนานที่มารับการรักษาที่สถานตรวจโรคปอดกรุงเทพฯ, วารสารกระทรวงสาธารณสุข, เมษายน-มิถุนายน 2540;16(4-6):136-146
- ⁴ สงคราม ทวีพย์เจริญ, นิภาพร อินะโชติ, สมาน ตระกูลทิพย์. การรักษาวัณโรคปอดที่เชื้อดื้อยา, จดหมายเหตุนานาชาติ แพทย์สมาคมแห่งประเทศไทย, กุมภาพันธ์ 2511;51(2): 91-98
- ⁵ สิทธิเทพ ธนกิจจารุ, พูนเกษม เจริญพันธุ์, สุมาลี เกียรติบุญศรี, สว่าง แสงศิริวัฒนา, รุ่งนภา ประจักษ์ธรรม. วัณโรคที่ดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) ในโรงพยาบาลรามธิบดี : สถานการณ์ปัจจุบัน, วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก, กรกฎาคม-กันยายน 2539;17(3): 209-215
- ⁶ จุรี ปุณโณทก. การรักษาวัณโรคปอดที่เชื้อดื้อยา, วารสารโรงพยาบาลโรคทรวงอก, กันยายน-ธันวาคม 2539;1(2): 49-60
- ⁷ สว่าง แสงศิริวัฒนา, พูนเกษม เจริญพันธุ์, ประกิต วาทีสาธกิจ, สุมาลี เกียรติบุญศรี, บุญรัตน์ เอื้อสุคกิจ. Multidrug-resistant Tuberculosis : Response to Treatment, จดหมายเหตุนานาชาติ แพทย์สมาคมแห่งประเทศไทย, กันยายน 2539;79(9): 601-603
- ⁸ ปกีสสร ศรีทอง, อีวันน์ วลัยเสถียร. ผู้ป่วยดื้อยาวัณโรค. วารสารสำนักงานควบคุมโรคติดต่อเขต 5 นครราชสีมา, กุมภาพันธ์-พฤษภาคม 2539;2(2): 22-26
- ⁹ เจริญ ชูโชติถาวร. Multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) ใน : บุญมี สถาปิตยวงศ์ (บรรณาธิการ). An Update on Infectious Diseases V. สมาคมโรคติดต่อแห่งประเทศไทย 2541 : 30-44
- ¹⁰ Varedzlis B P, Grosset J, de Kantor I, Crofton J, Laszlo A, Felten M, Raviglione M C, Kochi A. Laboratory Evaluation of Drug Resistant Tuberculosis. World Health Organization. WHO/TB/93.171
- ¹¹ World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. WHO/TB/94.178
- ¹² Crofton J, Chanlet P, Maher D. Guidelines for the management of drug resistant tuberculosis. WHO 1997. WHO/TB/96.210 (Rev.1)
- ¹³ WHO Geneva/IUATLD Paris. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2(1):72-89. or WHO/IUATLD Global Working Group on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance. Global Tuberculosis Programme, World Health Organization (WHO), Geneva and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), Paris. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis 1997. WHO/TB/96.216
- ¹⁴ ธนิตา เจริญทอง. การทดสอบความไวต่อยาของเชื้อวัณโรค. (เอกสารของกลุ่มงานชันสูตร กองวัณโรค มกราคม 2540)
- ¹⁵ Inderlied C B, Nask K A. Antimycobacterial Agents: In Vitro Susceptibility Testing, Spectra of Activity, Mechanisms of Action and Resistance, and Assays for Activity in Biologic Fluids. In: Lorian V, ed. Antibiotics in Laboratory Medicine. 4th edition. Williams & Wilkins 1996. Chapter 4: 127-175.
- ¹⁶ สมศักดิ์ เจริญทอง. กลุ่มงานชันสูตร กองวัณโรค
- ¹⁷ นิตดา ศรียาภิ. MDR-TB กำลังจะระบาดในประเทศไทย. เอกสารเผยแพร่, 15 สิงหาคม 2539.

- 18 ธนรักษ์ ผลิพัฒน์, ศรีเพ็ญ ดันติเวสส, สุวรรณ จารุบุษ, สวลี แสงเขียว, ประทีป รุ่งเพ็ชรวงศ์. สถานการณ์วัณโรคที่ติดต่อหลายชนิด ในประเทศไทย, พ.ศ. 2539. รายงานการเฝ้าระวังโรคประจำสัปดาห์, เมษายน 2540;28(14): 169-170, 176-179
- 19 กัลยาณี ลิขิตพงศ์ธร, ประเทือง สงสมบูรณ์, สุพจน์ ศรีสะอาด. การดื้อยารักษาวัณโรคในผู้ป่วยใหม่วัณโรคปอดที่รักษา ณ ศูนย์วัณโรคเขต 3, วารสารโรงพยาบาลชลบุรี, มกราคม-เมษายน 2541;24(1): 71-76
- 20 ชูชัย ตูลาภรณ์. การเพิ่มขึ้นของผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อโรคเอดส์ร่วมด้วยและสถานการณ์วัณโรคในเขตภาคตะวันออก. วารสารสาธารณสุขมูลฐานภาคกลาง มิถุนายน-กรกฎาคม 2541; 13(4): 60-71
- 21 สุนันทา มงคลจิตร, ไชยยันต์ นุตตะรังศ์. สถานการณ์การต้านยาของเชื้อวัณโรคในผู้ป่วยใหม่ และผู้ป่วยเก่าที่ศูนย์วัณโรคเขต 5 นครราชสีมา พ.ศ. 2528-2530, วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก, มกราคม-มีนาคม 2532;10(1): 33-40
- 22 มนฤติ ณ สงขลา, อีระวัฒน์ วลัยเสถียร, สุนันทา มงคลจิตร. แนวโน้มการดื้อยารักษาวัณโรคในผู้ป่วยรายใหม่ของศูนย์วัณโรคเขต 5 นครราชสีมา ปีงบประมาณ 2528-2531 และ 2533, วารสารโรคติดต่อ, ตุลาคม-ธันวาคม 2535;18(4): 265-271
- 23 หน่วยชันสูตร ศูนย์วัณโรคเขต 5 จังหวัดนครราชสีมา (ผู้ให้ข้อมูล: นายแพทย์ อีระวัฒน์ วลัยเสถียร ผู้อำนวยการศูนย์ฯ)
- 24 หน่วยชันสูตร ศูนย์วัณโรคเขต 5 จังหวัดนครราชสีมา (ผู้ให้ข้อมูล: นายแพทย์ อีระวัฒน์ วลัยเสถียร ผู้อำนวยการศูนย์ฯ)
- 25 ยุทธิชัย เกษตรเจริญ, สุรณี เอกอุรุ, เฟลินพิศ เทศกร. การศึกษาเรื่องการดื้อยาปฏิชีวนะกับการพิจารณาเลือกใช้สูตรระยะสั้นในผู้ป่วยวัณโรคปอด, วารสารโรคติดต่อ, กรกฎาคม-กันยายน 2533;16(3): 278-287
- 26 หน่วยชันสูตร ศูนย์วัณโรคเขต 12 จังหวัดยะลา (ผู้ให้ข้อมูล: คุณ เฟลินพิศ เทศกร หัวหน้าหน่วยฯ)
- 27 World Health Organisation. WHO Report on the Tuberculosis Epidemic 1997.
- 28 กลุ่มงานชันสูตร กองวัณโรค (รายงานเบื้องต้น)
- 29 ชัยเวช นุชประยูร, นิภาพ ชินะโชติ, พงษ์ประยูร ธนบดี. Primary Drug Resistance in Tuberculosis : Survey at a Chest Clinic in Bangkok, จดหมายเหตุมหาวิทยาลัย แพทยสมาคมแห่งประเทศไทย, สิงหาคม 2512;52(8):645-649
- 30 ประชา เขียววิทย์, ธนิตา เจริญทอง. การต้านยาปฏิชีวนะของผู้ป่วยวัณโรคปอดในเขตกรุงเทพมหานคร ระหว่างปี พ.ศ. 2528-2530, วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก, ตุลาคม-ธันวาคม 2530;8,(4): 201-206
- 31 สมศักดิ์ เจริญทอง, ธนิตา เจริญทอง, สายใจ สมิทธิการ. การศึกษาการต้านยาฟิสิกซ์ไมด์ในผู้ป่วยวัณโรคปอดใหม่ก่อนการรักษาของกองวัณโรค โดยใช้วิธีตรวจหาแอนิเมฟิสิกซ์ไมด์, วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก, เมษายน-มิถุนายน 2536;14(2):85-89
- 32 คารณิ วิริยกิจจา, ธนิตา เจริญทอง, บวรศรี บุรณะจารุ. การศึกษาอัตราการรักษาในผู้ป่วยวัณโรคปอด ของสถานตรวจโรคปอดกรุงเทพฯ, วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก, เมษายน-มิถุนายน 2539; 17(2): 93-101
- 33 วิจิตรา ปราณสุจิต, เจริญ ชูโชติถาวร. การตรวจหาการดื้อยาฟิสิกซ์ไมด์ก่อนการรักษา ในผู้ป่วยวัณโรคโดยใช้วิธีกัมมันตภาพรังสี, วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก, เมษายน-มิถุนายน 2538; 16(2):259-65
- 34 มานิตย์ กันภัย, ณรงค์ กันภัย, เจริญ ชูโชติถาวร. ความชุกของการดื้อยาไอโซฟลอกซาซินในผู้ป่วยวัณโรค, วารสารโรคติดต่อ, กรกฎาคม-กันยายน 2540;23(3):438-441
- 35 จิรกันต์ ปุญญโสพรรณ, มานพ คำวนคุณ, เจริญ ชูโชติถาวร. การดื้อยาไอโซฟลอกซาซินก่อนการรักษาในผู้ป่วยวัณโรคไทย, วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก, กรกฎาคม-กันยายน 2540;18(3): 199-204
- 36 สมถวิล ทัพพะวัฒนะ, สุรพงษ์ หุตะเศรณี, บังอร ดันติกุล. การดื้อยาระหว่างยาไอโซฟลอกซาซินและซิโปรฟลอกซาซินในเชื้อวัณโรค, วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก, มกราคม-มีนาคม 2541;19(1):19-24
- 37 ณัฐยา อมาตยกุล, มานพ คำวนคุณ, เจริญ ชูโชติถาวร. ความชุกของการดื้อยาวัณโรคในผู้ป่วยวัณโรคที่มีการติดเชื้อไวรัสเอดส์ของโรงพยาบาลโรคทรวงอก., วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก เมษายน-มิถุนายน 2541; 19(2): 73-80
- 38 ประทีป เจริญอุทัยวัน, จุรี ปุณโณทก, รัตนา ชัยสุขสุวรรณ, วิจิตรา ปราณสุจิต. Resistance of Mycobacterium tuberculosis to antituberculosis drugs in the Central Region of Thailand, 1996. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 1998; 2(8): 616-620

- 39 อภิวัฒน์ อรรถกรวิสุนทร, สุนันทา ราชเจริญกิจ, จริญญา เผือดจันทิก. การศึกษาการดื้อยาของเชื้อวัณโรคจากผู้ป่วยใหม่ของศูนย์วัณโรคเขต 5 นครราชสีมา พ.ศ. 2526-2527, วารสารโรคติดต่อ, กรกฎาคม-กันยายน 2528;11(3): 217-226
- 40 เสรี สิงห์ทอง, ธวัชชาติ เชื้อกุล, สมคิด จันท์. การเฝ้าระวังการดื้อยาของผู้ป่วยวัณโรคที่สวช. 6 ขอนแก่น. (เอกสารร่าง)
- 41 สมพร สิริภทวณิช. การศึกษาการดื้อยาของ *M. tuberculosis* ในผู้ป่วยรายใหม่ในสวช.10. (เอกสารประกอบการสัมมนา), (บทคัดย่อ)
- 42 Brodie J L, Roberts C E, Panas-Ampol K. Resistance to chemotherapeutic agents among strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated in Chiangmai, เชียงใหม่เวชสาร, กรกฎาคม 2514;10(3): 185-194
- 43 สุนทร เจริญสุข, ชัยศิลป์ คำด้วง. การต้านยาปฏิชีวนะของเชื้อวัณโรคที่โรงพยาบาลสตูล, ขอนแก่นเวชสาร, พฤษภาคม-สิงหาคม 2535;16(2): 11-17
- 44 มนูญ ลิขะวงษ์, สมพงษ์ บุญขุบต์. มาตรการในการลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อวัณโรค ในโรงพยาบาลวิชัยยุทธ. วิทยาสารเสนาภิรักษ์ 2538; 48(พิเศษ 1): 50-51 (บทคัดย่อ)
- 45 Kunyanone N, Supawitkul S, Yoshiyama T, Rienthong T, Abe C, Payanandana V, Yanai H, Mori T. Frequency of drug resistant tuberculosis in Chiang Rai, Thailand. เอกสารร่าง TB/HIV Research Project Thailand, Progress Report in 1995-1998: 2 (บทคัดย่อ)
- 46 อนุชา จิตตินันท์, ประคอง เขจรนันท์. ความสัมพันธ์ของความไวของเชื้อวัณโรคต่อยาที่เคยใช้รักษาผู้ป่วย, วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก, กรกฎาคม-กันยายน 2525;3(3): 151-153
- 47 อัจฉนา วิมุกตะลพ, วิไลวรรณ เสมอภัย, พอลใจ ภิญโญรักษ์. ผลการรักษาวัณโรคปอดของคลินิกโรคปอด โรงพยาบาลหาดใหญ่และโรงพยาบาลสงขลานครินทร์, สงขลานครินทร์เวชสาร, กรกฎาคม-กันยายน 2529;4(3): 208-212
- 48 Akarasewi P, Pohkaew P, Kongpan D, Suwanprasert A, Chomwong S, Rienthong T. Multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) in HIV associated Tuberculosis, Chaingmai 1989-1992. รายงานประจำปี กองวัณโรค ปีงบประมาณ 2536 : 17 (บทคัดย่อ)
- 49 ดิเรก กุลดิลกชัย. ประสบการณ์การรักษาผู้ป่วยวัณโรคปอด 2 ปี ณ โรงพยาบาลสมเด็จพระสังฆราช องค์ที่ 17. วารสารแพทย์เขต 7 2538; 14(2): 137-143
- 50 นิธิพัฒน์ เจริญกุล, พรรณกร อัมวิทยา, จุรี เจริญนิยสิลาวงศ์, กฤษวรรณ สุธีรวิทยานิช. Ofloxacin Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* in Siriraj Hospital, วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก, เมษายน-มิถุนายน 2538;16(2): 67-71
- 51 เสรี สิงห์ทอง, บัณฑุ ตรีธรรมย์, ธวัชชาติ เชื้อกุล. สถานการณ์การดื้อยาของเชื้อวัณโรคที่ศูนย์วัณโรคเขต 6 ขอนแก่นระหว่างปี พ.ศ. 2531-2536. (เอกสารร่าง)
- 52 ประชุม หงษ์เทียมทอง, เจริญ ชูโชติถาวร, ณัฐยา อมาตยกุล. Prevalence of Drug Resistance in Thai Human Immunodeficiency Virus Seropositive Tuberculosis Patients, จดหมายเหตุมหาวิทยาลัยแพทยสมาคมแห่งประเทศไทย, กรกฎาคม 2537;77(7): 363-367
- 53 ศิริภา วัฒน, สุนันท์ ณ สงขลา, สุสันต์ จิตติเม. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการต้านยาปฏิชีวนะของเชื้อวัณโรคในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับการตรวจรักษาที่สถานตรวจโรคปอดกรุงเทพ. รายงานประจำปี กองวัณโรค, ปีงบประมาณ 2538:76-77 (บทคัดย่อ)
- 54 จุรี ปุณโณทก. HIV Infection and TB Associated with Injecting Drug Use and Resistant M.tb. Bangkok, Thailand. Abstract Form : 12th World TB Conference. Geneva. June 28-July 3, 1998
- 55 ชัยเวช นุชประยูร, เกียรติศักดิ์ สายธนู. การทดสอบการต้านยาวัณโรค : I ค่าความเข้มข้นต่ำสุดในการยับยั้งการงอกของเชื้อวัณโรค (MIC), วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก, เมษายน-มิถุนายน 2530;8(2): 55-63
- 56 ชัยเวช นุชประยูร. ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยา Ansamycin ในการยับยั้งการงอกของเชื้อวัณโรค. จุลาลงกรณ์เวชสาร ตุลาคม 2530; 31(10): 797-801

- 57 อนุชา จิตตินันท์, วิสุทธิ วุฒิพฤษ.ฤทธิ์ของไมโคมิซิน ซี ต่อเชื้อวัณโรค. วารสารโรคติดต่อ มกราคม-มีนาคม 2529; 12(1): 36-39
- 58 อนุชา จิตตินันท์, วิสุทธิ วุฒิพฤษ. Effects of Mitomycin C on M. Tuberculosis. จดหมายเหตุทางแพทย์ แพทยสมาคมแห่งประเทศไทย พฤษภาคม 2530; 70(5): 259-260
- 59 เจริญ ชูโชติถาวร, สมศักดิ์ เจริญทอง, ธนิตา เจริญทอง. ระดับ Minimal Inhibitory Concentration ของยา Ciprofloxacin ต่อเชื้อวัณโรคที่แยกได้จากผู้ป่วยวัณโรคไทย. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก กรกฎาคม-กันยายน 2534; 12(3): 121-125
- 60 สมศักดิ์ เจริญทอง, สุระพร วรสาท, จินตนา ลมูลทรัพย์. Minimal Inhibitory Concentration ของยา Ofloxacin ต่อเชื้อวัณโรคในผู้ป่วยวัณโรคคนไทย, วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก, เมษายน-มิถุนายน 2540; 18(2): 85-90
- 61 กลุ่มงานชันสูตร กองวัณโรค (ข้อมูลยังไม่ได้ตีพิมพ์, ผู้ให้ข้อมูล: คุณ ธนิตา เจริญทอง)
- 62 นิธิพัฒน์ เจียรกุล, ประภาพร ชงใจยุทธ, ธีรศักดิ์ ปุษาคม, นันทา มาระเนตร์, อรรถ นานา, สุชัย เจริญรัตนกุล, Jamsuk Tscheikuna, วันชัย เคชสมฤทธิ์ฤทัย. Molecular Basis of Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis, วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก, มกราคม-มีนาคม 2538; 16(1): 1-6
- 63 Ponglikitmongkol M. Molecular approach on rifampicin resistance M. tuberculosis in Thailand. ในหนังสือ Precongress Workshop on Laboratory Diagnosis of Tuberculosis. Siriraj Scientific Congress on the Occasion of the 50th Anniversary (Golden Jubilee) Celebrations of His Majesty's Accession to the Throne. February 26-March 1, 1996 คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล : 12-1 -- 12-7
- 64 เสาวคนธ์ ภคัยกรเลิศกุล, เจริญ ชูโชติถาวร. KAT G mutations in isoniazid resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from Thai patients, Southeast Asian J Trop Med Public Health, June 1997; 28,(2): 387-390
- 65 Jacobs RF. Multiple-Drug-Resistant Tuberculosis. Clinical Infectious Diseases 1994; 19:1-10.
- 66 Priyanonda B, Supcharoen S, Nuchprayoon C, Charoenratanakul S, Leechawengwong M, Punyagupta S, Payanandana V, Sawert H. Letter to Editor. วารสารโรคติดต่อและยาต้านจุลชีพ 2541; 15(3): 155-161 (จดหมายถึงบรรณาธิการ)
- 67 ได้รับคำแนะนำจาก อาจารย์ นายแพทย์ประสิทธิ์ ผลิตผลการพิมพ์ ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
- 68 กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ กระทรวงสาธารณสุข 2541. โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด พิมพ์ครั้งที่ 1 พ.ศ. 2541